

DIE BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN PSEUDOMONASINFEKTION BEI
CYSTISCHER FIBROSE MIT ORALEN 4-CHINOLONEN.
UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKSAMKEIT UND ZUR PHARMAKOKINETIK.

Claudia Ch. Kurz

Disbui. München

1988



Aus der Kinderklinik des Dr.v.Haunerschen Kinderspitals
der Universität München

Vorstand Prof.Dr.med. H.-B.Hadorn

DIE BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN PSEUDOMONASINFEKTION BEI
CYSTISCHER FIBROSE MIT ORALEN 4-CHINOLONEN.
UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKSAMKEIT UND ZUR PHARMAKOKINETIK.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Claudia Ch. Kurz
aus
Tübingen

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof.Dr.H.K.Harms
.....
.....

Mitberichterstatter:

Prof.Dr.H.-B.Hadorn
.....

Prof.Dr.G.Ruckdeschel
.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

.....
.....

Dekan:

Prof.Dr.W.Spann
.....
.....

Tag der mündlichen Prüfung

5. Mai 1988
.....

1. EINLEITUNG	1
2. CYSTISCHE FIBROSE - HAUPTMANIFESTATIONEN DER KRANKHEIT	3
2.1. Grundlagen	3
2.1.1. Genetik	3
2.1.2. Pathophysiologie	3
2.1.3. Diagnostik	3
2.1.4. Screening-Methoden	4
2.2. Klinische Manifestation	4
2.2.1. Atemwege	4
2.2.1.1. Oberer Respirationstrakt	4
2.2.1.2. Unterer Respirationstrakt	4
2.2.1.2.1. Pathologie und Klinik der pulmonalen Manifestation	4
2.2.1.2.2. Infektionen der Atemwege	6
2.2.2. Herz	7
2.2.3. Gastrointestinale Manifestationen	7
2.2.3.1. Pankreas	7
2.2.3.2. Leber und Galle	8
2.2.3.3. Darm	8
2.3. Therapie	9
2.3.1. Therapie der pulmonalen Symptomatik	9
3. DIE NEUEN 4-CHINOLONE	11
3.1. Entwicklung, Chemie und Wirkungsspektrum	11
3.2. Wirkungsmechanismus	12
3.3. Pharmakokinetik	13
3.4. Wechselwirkungen	14
3.5. Nebenwirkungen	15
3.6. Resistenzentwicklung der 4-Chinolone	17
4. UNTERSUCHUNGEN	18
4.1. Patientengut	18
4.2. Arzneimittel	18
4.3. Studienprotokoll	20
4.3.1. Aufbau der Kreuzstudie	20
4.3.2. Klinische und Labor-Diagnostik	22
4.3.2.1. Serum-und Expektoratspiegelbestimmung	22
4.3.2.2. Lungenfunktionsdiagnostik	23
4.3.2.3. Routinelabor	23

4.3.2.4. Körperliche Untersuchung	23
4.3.2.5. Standardisierte Patientenbefragung	23
4.3.2.6. Statistische Auswertung der Ergebnisse	23
5. ERGEBNISSE	25
5.1. Pharmakokinetik	25
5.1.1. Arzneimittelkonzentrationen im Serum	25
5.1.2. Arzneimittelkonzentrationen im Expektorat	28
5.2. Entzündungsparameter im Blutbild	29
5.2.1. Anzahl der Leukozyten	29
5.2.2. Anzahl der stabkernigen Granulozyten	31
5.2.3. Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit (BSG)	32
5.2.4. Eiweiß-Elektrophorese, α^2 -Fraktion	32
5.3. Bakteriologische Expektoratuntersuchung	33
5.4. Lungenfunktions-Diagnostik	34
5.4.1. Forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC)	34
5.4.2. Forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde (FEV 1)	37
5.4.3. Peak Flow	38
5.4.4. Maximale willkürliche Ventilation pro Minute (MVV)	38
5.4.5. Maximale expiratorische Flußgeschwindigkeit (MEFV)	38
5.5. Körpergewicht	42
5.6. Sputummenge	42
5.7. Standardisierte Patienten-Befragung	43
5.8. Nebenwirkungen	43
6 DISKUSSION	45
6.1. Kritik der Methode	45
6.1.1. Studiendesign	45
6.1.2. Nicht auswertbare Daten	46
6.1.3. Expektoratgewinnung	46
6.1.4. Lungenfunktionsprüfung	46
6.1.5. Zuordnung der Nebenwirkungen	46
6.2. Diskussion der pharmakokinetische Ergebnisse	47
6.2.1. Arzneimittelkonzentrationen im Serum	47
6.2.2. Arzneimittelkonzentrationen im Expektorat	49
6.2.3. Zusammenfassende Beurteilung der Pharmakokinetik	50
6.3. Diskussion der klinischen Ergebnisse	50
6.3.1. Entzündungsparameter und Körpergewicht	50

6.3.1.1. Leukozytenzahl	51
6.3.1.2. Anzahl der stabkernigen Granulozyten	51
6.3.1.3. Eiweiß-Elektrophorese	52
6.3.1.4. Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG)	52
6.3.1.5. Körpergewicht	53
6.3.2. Bakteriologische Expektoratuntersuchung	53
6.3.3. Lungenfunktionsparameter	54
6.3.3.1. Forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC)	55
6.3.3.2. Forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde (FEV 1)	55
6.3.3.3. Peak Flow	56
6.3.3.4. Maximale willkürliche Ventilation pro Minute (MVV)	56
6.3.3.5. Maximale expiratorische Flußgeschwindigkeit(MEFV)	57
6.3.3.6. Zusammenfassende Beurteilung der Lungenfunktions- Ergebnisse	57
6.3.4. Patientenbefragung	58
6.3.5. Zusammenfassende Diskussion des Verdachtes auf Resistenzentwicklung	59
6.3.6. Nebenwirkungen	62
6.3.6.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen	62
6.3.6.2. Exantheme	63
6.3.6.3. Vaginalmykose	64
6.3.6.4. Sonstige Nebenwirkungen	64
6.3.6.5. Zusammenfassende Beurteilung der Nebenwirkungen	65
7. ZUSAMMENFASSUNG	66
8. LITERATURVERZEICHNIS	68

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

1. EINLEITUNG

Die Cystische Fibrose (CF) ist die häufigste, autosomal rezessive Erbkrankheit der kaukasischen Rasse (1). Aufgrund einer gestörten Funktion der mukösen und seromukösen Drüsen kommt es bei den Patienten zu pathologischen Veränderungen verschiedener Organe, wobei Respirations- und Gastrointestinaltrakt am meisten betroffen sind (1). Die mittlere Überlebenszeit von CF-Patienten beträgt, dank verbesserter Diagnostik- und Therapiemethoden heute 21 bis 24 Jahre (2).

Die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit CF stellen pulmonale Komplikationen dar, weswegen die Erhaltung der Lungenfunktion ein Schwerpunkt der Behandlung ist (3-5). Es besteht eine ausgesprochene Neigung zur bakteriellen Besiedelung des veränderten Bronchialsekretes, in jungen Jahren vorwiegend mit *Staphylokokkus aureus* (*Staph. aureus*), mit zunehmendem Alter überwiegend mit *Pseudomonas aeruginosa* (*P.a.*).

Die Antibiotika-Therapie besteht in der Universitäts-Kinderklinik München in einer oralen Therapie gegen *Staph. aureus* und *Hämophilus influenzae* mit Cephalosporinen und Cotrimoxazol, die nach den Ergebnissen der Empfindlichkeits-Bestimmung in ca. 3-monatigen Abständen neu festgelegt wird. Bei einigen Patienten wird diese orale Therapie durch Inhalationen mit Aminoglycosiden ergänzt. Eine orale Therapie gegen *P.a.* war bisher nicht möglich. Gegen diesen Keim werden nach Bedarf mehrmals jährlich mehrwöchige, parenteral verabreichte Behandlungen mit Cephalosporinen (Ceftazidime, Cefsulodin), Aminoglycosiden (Tobramycin) und Breitspektrumpenicillinen (Azlocillin) durchgeführt.

Obwohl mittlerweile viele Patienten und deren Eltern gelernt haben, sich die Antibiotika-Infusionen mit Hilfe eines, in der Klinik gelegten, parenteralen Zuganges selbst zu geben, sind immer noch häufig stationäre Klinikaufenthalte nötig, die für die jungen Patienten eine große Belastung darstellen. Daher wäre eine Antibiotikatherapie, die auch bei oraler Anwendung die Wirksamkeit der parenteralen Behandlungen gegen *P.a.* erreicht, eine erstrebenswerte Alternative, da sie mit viel geringerem Aufwand als die Infusions-Therapie unter ambulanter Überwachung durchgeführt werden könnte.

Die Gruppe der 4-Chinolone, deren bekanntester Vertreter die Nalidixinsäure ist, wurde um mehrere fluorierte Derivate erweitert, welche ebenfalls über die Hemmung der bakteriellen DNS-Gyrase antibakteriell wirken (6). Die neuen Fluoro-Chinolone zeigen im Vergleich zu Nalidixinsäure und Pipemidsäure eine therapeutisch wesentliche Aktivitätszunahme, vor allem gegenüber Enterobacteriaceae, P.a. und Staphylokokken (7-9). Mit ihnen liegen erstmals oral wirksame Substanzen gegen P.a. vor.

Ofloxacin (OFL) und Ciprofloxacin (CPF) als Vertreter dieser neuen Generation der 4-Chinolone wurden bei oraler Anwendung an Patienten mit CF und chronischer Besiedelung des Respirationstraktes mit P.a. im Hinblick auf antimikrobielle, pharmakokinetische und klinische Ergebnisse in der vorliegenden Kreuzstudie verglichen.

2. CYSTISCHE FIBROSE - HAUPTMANIFESTATIONEN DER KRANKHEIT

2.1. Grundlagen

2.1.1. Genetik

Die Cystische Fibrose oder Mucoviscidose wurde als Krankheitsbild erstmals 1936 von Fanconi und Mitarbeitern beschrieben. Sie ist die häufigste, autosomal rezessive Erbkrankheit der weißen Rasse. Ihre Inzidenz wird für die kaukasische Rasse zwischen 1:2000 bis 1:4500, für Mitteleuropa mit 1:2000, für Deutschland zwischen 1:2000 und 1:3300 angegeben (1, 10-12). Man schätzt, daß etwa jeder 20. Mitteleuropäer Merkmalsträger ist, so daß aus etwa jeder 400. Ehe mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % homozygote, an CF erkrankte Kinder hervorgehen (1). Da der pathogenetische Mechanismus der Erkrankung bis heute nicht geklärt werden konnte, kann die CF bisher nur symptomatisch und nicht kausal behandelt werden.

In jüngster Zeit wurde der Locus des CF-Genes auf dem Chromosom Nr.7 gefunden, so daß die Hoffnung auf eine pränatale Diagnostik besteht (13).

2.1.2. Pathophysiologie

Die Funktion der mukösen und seromukösen Drüsen ist bei Patienten mit CF gestört, d.h. der abgesonderte Schleim hat eine vermehrte Viskosität und einen erhöhten Eiweißgehalt. Dies führt mit der Zeit zu einer Obstruktion der Ausführungsgänge mit Fibrose der vorgeschalteten Drüsenanteile in Lunge, Pankreas, Galle und Nebenhoden. Der sezernierte Schweiß hat einen erhöhten Natrium-, Chlorid- und Kaliumgehalt, der Zervikalschleim zeigt eine veränderte Zusammensetzung (1).

2.1.3. Diagnostik

In mehreren Studien wurde gezeigt, daß die Überlebenszeit von CF-Patienten um so höher ist, je früher die Diagnose gestellt und damit die Behandlung begonnen wird (11, 14).

Zur Sicherung der Diagnose ist der sog. Schweißtest, der quantitative Nachweis von Chlorid und Natrium im Schweiß, unabdingbar. Werte von über 60 mmol/l Chlorid und über 70 mmol/l Natrium gelten als pathologisch. Da es selten CF-Patienten mit grenzwertigen und auch nicht an

CF erkrankte mit erhöhten Werten gibt, kann die Diagnose nicht allein durch den Schweißtest gestellt werden (15). Es bedarf auch einer passenden klinischen-Symptomatik.

2.1.4. Screening-Methoden

Es wurden bisher mehrere Screening-Methoden für Neugeborene entwickelt, von denen die meisten die Pankreasfunktion messen, wie z.B. der Nachweis von Trypsinogen im Serum durch Radioimmunassay (15). Am gebräuchlichsten ist zur Zeit der von Boehringer-Mannheim entwickelte Strip-Test (BM-Test^R), der erhöhte Albuminkonzentrationen im Mekonium nachweist. Bei 85 % der CF-Patienten kommt es mit zunehmendem Alter durch einen Mangel an Pankreasenzymen zu einer ungenügenden Verdauung von Eiweiß, was wiederum zu einer erhöhten Albumin-Konzentration im Stuhl führt (16). Der BM-Test^R liefert allerdings für die 15 % der CF-Patienten mit einer für die Verdauung von Eiweiß ausreichenden Pankreasfunktion falsch negative Ergebnisse (17). Falsch positive Ergebnisse kommen bei 0,5-1 % der Getesteten vor (16).

2.2. Klinische Manifestation

2.2.1. Atemwege

2.2.1.1. Oberer Respirationstrakt

Die oberen Luftwege sind bei CF oft mitbetroffen. 6,7 bis 20 % der CF-Patienten entwickeln nasale Polypen in Verbindung mit Sinusitiden (18-20). Bei 93 % der Patienten ohne Polypen wurde röntgenologisch eine Beteiligung der Nasennebenhöhlen beobachtet (19).

2.2.1.2. Unterer Respirationstrakt

2.2.1.2.1. Pathologie und Klinik der pulmonalen Manifestation

Bei Geburt ist die Lunge von CF-Patienten normalerweise röntgenologisch und histologisch unauffällig. Es finden sich zu diesem Zeitpunkt auch noch keine pulmonalen Symptome. Diese können allerdings innerhalb weniger Tage oder erst nach Jahren auftreten (21-23). Im Alter von 8 Monaten haben bereits etwa 50 % der Säuglinge pulmonale

Symptome entwickelt (22).

Als früheste histologische Veränderung treten Hyperplasie und Obstruktion der submukösen Drüsen an Trachea, Bronchien und Bronchiolen auf. Diese Obstruktion verursacht Atelektasen und Überblähung, das abnormal visköse Sekret führt zu einer eingeschränkten Funktion der Cilien mit ineffektivem Husten. Das eiweißreiche visköse Sekret ist ein idealer Nährboden für Bakterien, die sich dort gerne ansiedeln und zu Entzündung mit Ödem, Bronchospasmus und Gewebsuntergang führen. Chronische Bronchitis und wiederholte Pneumonien führen schließlich zu irreversiblen Lungenveränderungen mit Bronchiektasen, Gewebsuntergang und Fibrose. Die Sekretverhaltung fördert die Entwicklung von Emphysem und Atelektasen nebeneinander, was beides ebenfalls zum Gewebsuntergang führt (18).

Als häufigste zusätzliche Komplikation tritt der Spontanpneumothorax auf. Im Durchschnitt erleidet der Patient den ersten Pneumothorax im Alter von etwa 14 Jahren, die Inzidenz im Erwachsenenalter beträgt etwa 20 %. Die Rezidivrate liegt mit 45 bis 50 % sehr hoch (24-29). Eine weitere Komplikation stellt die Hämoptysis dar, die nur selten in der ersten Lebensdekade auftritt. Im Erwachsenenalter beobachtet man bei 50 bis 60 % der Patienten blutig tingiertes Sputum, die Inzidenz einer massiven Hämoptysis liegt bei etwa 7 % (30, 31).

Klinisch machen sich die Lungenveränderungen in Form von chronischem Husten, oftmals verbunden mit Würgreiz bis zum Erbrechen bemerkbar, der, vor allem wenn er nicht behandelt wird in zunehmendem Umfang mit gelbem oder grünem Sekret, Tachypnoe und Überblähung der Lungen einhergeht und schließlich zu Faßthorax, zentraler Zyanose, Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln führt (18, 22).

Auskultatorisch sind ein abgeschwächtes Atemgeräusch, mittelblasige Rasselgeräusche und gelegentlich obstruktive Zeichen wie Giemen und Pfeifen zu hören. Diese Symptome können nach einer effektiven Therapie der akuten Exacerbation wieder verschwinden, im fortgeschrittenen Krankheitsstadium persistieren sie meistens (18, 22).

An Röntgenbildern der Lunge treten mit zunehmendem Alter der Patienten Veränderungen auf, wie Überblähung, abgeflachte Zwerchfellkuppen, vergrößerter sagittaler Thoraxdurchmesser, verschattete oder infiltrierte Bezirke, segmentale und lobuläre Atelektasen und eine Vergrö-



berung der perihilären Lymphknoten. Im Röntgenbild sind die Nasennebenhöhlen, weil schleimgefüllt, meist verschattet (15, 30)).

Bakteriologische Expektoratuntersuchungen weisen im frühen Krankheitsstadium in über 80 % der Fälle Staph. aureus nach, während im fortgeschrittenem Stadium vornehmlich P.a. auftritt (32, 33).

Am Ende dieser Veränderungen steht die respiratorische Insuffizienz, die in Verbindung mit einem Cor Pulmonale zum Tod der Patienten führt (18).

2.2.1.2.2. Infektionen der Atemwege

Der Grad der Lungendestruktion bei CF-Patienten hängt eng mit dem Auftreten viraler oder bakterieller Infektionen der Atemwege zusammen. Wang et.al. beobachteten in einer 2-Jahres-Studie mit 49 CF-Patienten eine durchschnittliche Inzidenz von 3,7 Infektionen pro Jahr und Patient, davon waren 1,67 Infektionen viraler Genese (34). Friend gibt den Anteil nicht-bakterieller Infektionen mit 20 bis 30 % an (5). Die häufigsten Keime, die bei CF-Patienten pulmonale Infektionen verursachen, sind Staphylokokkus (Staph.) aureus, Pseudomonas aeruginosa (P.a.) und Häemophilus influenzae. In den letzten 4 Jahrzehnten zeigte sich die Prävalenz von Staph. aureus als abnehmend, während die Kolonisation der Atemwege mit P.a. zunehmend häufiger wurde. Seltener werden im Sputum Pseudomonas cepacia, Aspergillus fumigatus, Streptokokkus pneumoniae, Klebsiellen und andere Enterobakter gefunden (5, 35).

Für die zunehmende Prävalenz von P.a., der vor Einführung der antimikrobiellen Therapie bei CF-Patienten kaum nachgewiesen wurde, während mittlerweile Kolonisationsraten zwischen 38 und 90 %, je nach Behandlungszentrum, auftreten (5), werden verschiedene Ursachen vermutet: Antimikrobielle Therapie scheint sowohl mukoide als auch nicht-mukoide P.a.-Stämme zu selektieren. Auch erscheint es als wahrscheinlich, daß P.a. früher nicht beobachtet wurde, weil die Patienten in den ersten Lebensjahren an Staph. aureus-Infektionen starben (35).

Im Gegensatz zu den P.a.-Stämmen pulmonal infizierter Patienten, die nicht an CF erkrankt sind, zeigen die P.a.-Stämme der CF-Patienten charakteristische Merkmale, wie die mukoide Alginate-Produktion, den Verlust einer bestimmten O-Serogruppen-Reaktion und anderes (35).

P.a. scheint die Lunge der CF-Patienten einerseits direkt durch von ihm produzierte Exotoxine und Proteasen, andererseits indirekt, in Form einer durch seine ständige Kolonisation bedingte, überschießende Immunreaktion, zu schädigen (5).

Zum heutigen Zeitpunkt ist der Tod der meisten CF-Patienten durch eine chronische Bronchopneumonie verursacht, die meistens auf Infektionen und Kolonisation durch P.a. beruht (3). So wurde in post-mortem-Studien bei fast allen CF-Patienten, die an pulmonalen Komplikationen gestorben waren P.a. nachgewiesen, 90 % der Stämme waren mukoid. Staph. aureus wurde nur sehr selten nachgewiesen (5).

2.2.2. Herz

Das Herz wird von der CF vornehmlich im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, sekundär, in Form einer Rechtsherz-Insuffizienz als Folge der pulmonalen Hypertension und durch Hypoxämie betroffen. Die Hypoxämie wird durch die Ventilations-Perfusions-Störung, die durch fokale und diffuse Obstruktion der kleinen Atemwege entsteht, verursacht. Letztlich führt dieses Cor Pulmonale zum Tod der meisten CF-Patienten (36, 37).

2.2.3. Gastrointestinale Manifestationen

2.2.3.1. Pankreas

Klinische und labormäßig erfaßbare Symptome einer Pankreas-Insuffizienz werden bei 85 bis 90 % der CF-Patienten bereits während des ersten Lebensjahres beobachtet. Bei den restlichen 10 bis 15 % ist die Pankreasfunktion meist ebenfalls eingeschränkt, aber ausreichend, um keine Insuffizienz-Symptome entstehen zu lassen. Die pathologischen Veränderungen im Pankreasgewebe scheinen bereits während der Embryonalentwicklung zu beginnen und nehmen mit dem Alter der Patienten zu. Anfangs finden sich meist nur eosinophile Ablagerungen in Azini und Ductuli des Pankreas. Man vermutet, daß es als Folge der Obstruktion durch präzipitiertes Sekret und Zell-Detritus zu einer Ausweitung der Azini und Ductuli kommt. Dies kann zu einer Zerstörung der Azini mit anschließender Freisetzung proteolytischer Pankreasenzyme und Selbstverdauung des Organs führen. Die degenerierten Azini werden schließlich durch kleine Zysten, fibrotisches Gewebe und Fettzellen ersetzt (38). Mit zunehmendem Alter tritt bei über 40 % der Patienten eine

Glukose-Intoleranz auf (39), im 2. Lebensjahrzehnt kommt es dann durch die fortschreitende Pankreaszerstörung zu einer deutlichen Häufung von Diabetes mellitus. Diese Komplikation tritt bei 2 bis 10 % der erwachsenen CF-Patienten auf (39, 40). Pankreatitis und Pankreasverkalkung werden bei weniger als einem Prozent der Patienten beobachtet (39).

Die klinischen Symptome der Pankreasinsuffizienz äußern sich vornehmlich in Malabsorption, Maldigestion und folgender Malnutrition, die oft zu Untergewicht und vermindertem Längenwachstum führt. Des weiteren treten Steatorrhoe, ein erniedrigter Gallensäurepool, eine erhöhte Viskosität des Duodenalsekrets und eine erniedrigte Bikarbonatsekretion auf. Unbehandelt kann die Pankreasinsuffizienz zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen und an Mineralstoffen führen. Auch für das Auftreten des Mekoniumileus bei bis zu 15 % der Neugeborenen mit CF (41), für Rektum-Prolaps, Volvulus und Invagination wird die Pankreasinsuffizienz mitverantwortlich gemacht (38).

2.2.3.2. Leber und Galle

Etwa ein Drittel der CF-Patienten entwickelt eine Leberbeteiligung in Form von abnormalen Leberwerten und histologischen Veränderungen (42). Eine veränderte Zusammensetzung der Galle führt zur Bildung lithogener Galle, Gallensteinen, Cholezystitis, submucösen Zysten der Gallenblase und, in 1 % der Fälle zu cholestatischem Ikterus (39, 42). Diese Veränderungen werden als Folge einer Erweiterung, Hyperplasie, Proliferation und schließlich Entzündung und Fibrose der Gallengänge betrachtet. Die Pathogenese der Leberläsionen ist bisher noch nicht völlig geklärt (42). Eine Fettzell-Infiltration der Leber wird bei 30 bis 60 %, eine biliäre Zirrhose bei 14 bis 19 % der Patienten beobachtet. Gallensteine treten bei etwa 7 % der Patienten auf (39).

2.2.3.3. Darm

10 bis 15 % der Neugeborenen mit CF bekommen einen Mekonium-Ileus oder Volvulus. Unter einem Rektum-Prolaps leiden 10 bis 22 % der Patienten. Als Ursachen werden das Zusammenwirken von Steatorrhoe, schwacher Muskulatur aufgrund der Malnutrition und erhöhtem abdominellem Druck durch den chronischen Husten betrachtet. Das Hauptmani-

festationsalter dieser Komplikation liegt zwischen 6. Lebensmonat und 3. Lebensjahr, nach dem 5. Lebensjahr ist sie sehr selten (39).

Die Darminvagination tritt mit einer Inzidenz von etwa einem Prozent im Mittel im Alter von 9 bis 10 Jahren auf. Seltene intestinale Komplikationen der CF sind mit einer Inzidenz von unter einem Prozent Duodenalulzera und Appendizitis (39).

2.3. Therapie

Durch frühere Diagnosestellung und verbesserte Therapiemöglichkeiten ist die durchschnittliche Lebenserwartung von CF-Patienten stetig gestiegen. Im Moment beträgt die mittlere Überlebenszeit, je nach Behandlungszentrum, 21 bis 24 Jahre (14, 30).

2.3.1. Therapie der pulmonalen Symptomatik

Da die zunehmende Lungendestruktion mit respiratorischer Insuffizienz die Haupttodesursache der CF-Patienten ist, stellt die Therapie der pulmonalen Symptome ein vorrangiges Ziel in der Behandlung der CF dar (3, 5, 43). Die Therapie der pulmonalen Infektionen unterliegt, abhängig von den Ergebnissen der klinischen Forschung einer ständigen Veränderung und wird zudem an den verschiedenen Behandlungszentren unterschiedlich gehandhabt.

Nicht an CF erkrankte Patienten mit pulmonalen Infektionen werden antimikrobiell behandelt, was in den meisten Fällen eine Elimination der pathogenen Erreger mit klinischer Heilung zur Folge hat. Bei Patienten mit CF ist die Ausgangssituation grundlegend anders: Können in den ersten Jahren der Erkrankung die Erreger pulmonaler Infektionen noch durch intensive Chemotherapie über verschieden lange Zeiträume eliminiert werden, wird die völlige Eliminierung mit fortschreitender Krankheitsdauer zunehmend schwieriger. Nach intermittierenden Infektionen mit nicht-mukoiden P.a.-Stämmen setzen sich schließlich mukoide P.a.-Stämme in der Lunge fest die nur in den seltensten Fällen, und auch dann nur für kurze Zeit eliminiert werden können (5).

Die antimikrobielle Therapie von P.a.-Infektionen besteht am Dänischen CF-Zentrum aus einer intravenös verabreichten Kombination aus Tobramycin mit Carbenicillin, Azlocillin, Piperacillin, Cefsulodin

oder Ceftazidime (43). Die CF-Zentren in Cincinnati und Iowa behandeln solche Infektionen mit parenteral verabreichtem Gentamycin und Carbenicillin (35). An der Universitäts-Kinderklinik München werden gegen P.a. vornehmlich Ceftazidime, Tobramycin, Cefsulodin und Imipenem parenteral eingesetzt, teilweise in Verbindung mit Tobramycin-Inhalationen.

In der Therapie der Staph.aureus-Infektionen ist bis heute noch nicht ganz klar, ob eine Dauertherapie oder intermittierende Behandlungen mehr Erfolg bringen (5, 35).

Am Dänischen CF-Zentrum werden Staph.aureus-Infektionen mit antimikrobiellen Kuren von mindesten 14 Tagen Dauer behandelt. Gegen Penicillin-empfindliche Stämme werden Phenoxymethylpenicillin und Fusidinsäure eingesetzt, gegen penicillin-resistente Stämme Dicloxacillin und Fusidinsäure. Methicillin-resistente Stämme werden mit Rifampicin und Fusidinsäure therapiert. Alle erwähnten Chemotherapeutika werden in hohen Dosen verwendet (43). Das CF-Zentrum in Essen verwendet als Mittel der ersten Wahl bei Staph.aureus.-Infektionen Cotrimoxazol (1). An den CF-Zentren von Cincinnati und Iowa werden gegen Staph.aureus Ampicillin und Dicloxacillin verwendet (35). An der Universitäts-Kinderklinik München ist eine Therapie von Staph.aureus mit Cephalosporinen und Cotrimoxazol üblich.

Infektionen durch die in Kap. 2.2.1.2.2 erwähnten, selteneren Keime werden abhängig vom Ergebnis der Empfindlichkeitstestung antimikrobiell behandelt.

Zusätzlich zur antimikrobiellen Therapie hat sich eine begleitende Behandlung der Patienten mit Mukolytika-Inhalationen, oraler Mukolyse und intensiver krankengymnastischer Betreuung in Form von Lagerungs-, Klopf- und autogener Drainage, sowie möglichst regelmäßiger sportlicher Betätigung als effektiv erwiesen (1).

3. DIE NEUEN 4-CHINOLONE

3.1. Entwicklung, Chemie und Wirkungsspektrum

Die neueren 4-Chinolone sind eine Weiterentwicklung der, seit 1962 bekannten Nalidixinsäure (Abb.1). Sie ist gegen gramnegative Bakterien stärker wirksam, als gegen grampositive und wurde hauptsächlich zur Behandlung von Harnwegsinfektionen und bestimmten Darminfektionen eingesetzt (8).

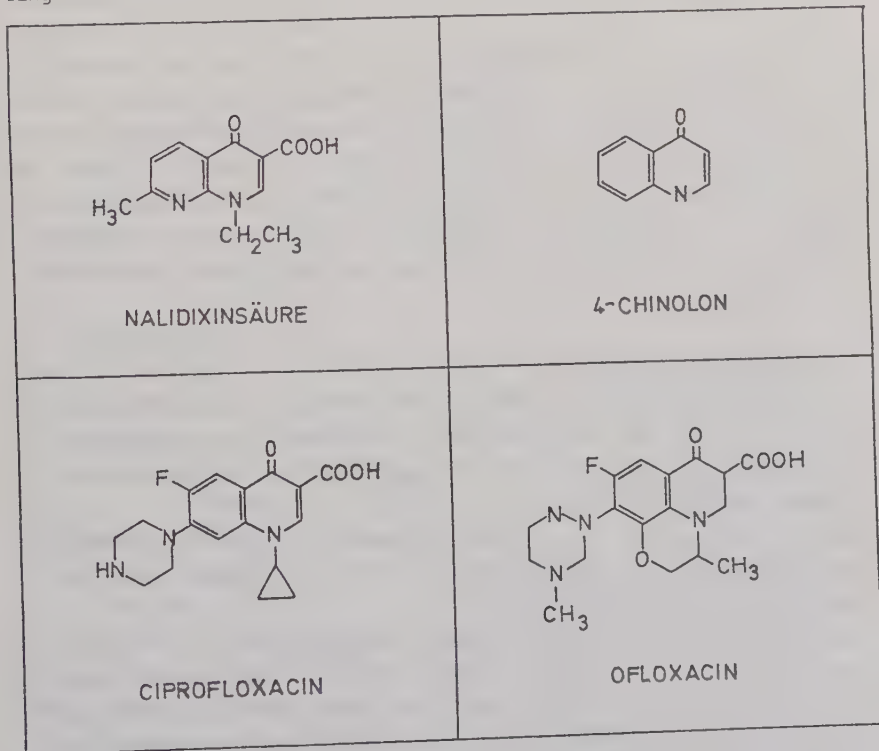


Abb. 1: Strukturformeln von 4-Chinolone, Nalidixinsäure, Ofloxacin und Ciprofloxacin.

Das gemeinsame Grundgerüst der Nalidixinsäure und aller anderen Chinolone ist das 4-Oxo,1,4-dihydrochinolin, das meist nur als 4-Chino-

lon bezeichnet wird (Abb.1). Durch weitere Substitution dieses Grundgerüsts entstanden mehrere Chinolonderivate, darunter auch Ofloxacin (OFL) und Ciprofloxacin (CPF) (Abb.1) (8, 44).

Die antibiotische Wirkung der beiden Mittel wird durch aliphatische Substitution am N1 verstärkt, eine Fluorsubstitution in Position 6 erweitert das Wirkungsspektrum in Richtung grampositive Kokken und verbessert die antibiotische Aktivität. Für die *Pseudomonas*-Wirksamkeit wird die Piperazingruppe in Position 7 verantwortlich gemacht (9, 44).

Im Vergleich zur Nalidixinsäure weisen OFL und CPF ein stark verbreitetes antibakterielles Spektrum auf. So werden neben grampositiven Kokken und opportunistischen gramnegativen Erregern wie *Serratia*, *Enterobakter*-Spezies sowie *Pseudomonas aeruginosa* (P.a.), auch Erreger von Atemwegsinfektionen, wie *Hämophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* und *Legionella*-Spezies erfaßt. Wichtige Erreger von Darminfektionen, wie Shigellen, Salmonellen und *Campylobakter* sind ebenfalls empfindlich auf die neuen 4- Chinolone (9).

3.2. Wirkungsmechanismus

Alle Chinolone wirken über denselben Mechanismus: Sie hemmen die bakterielle DNS-Gyrase, die in der Bakterienzelle die "Super- oder Überspiralisierung" (Supercoiling) der doppelstrangigen Desoxyribonucleinsäure (DNS-Doppelhelix) katalysiert (45).

Durch Supercoiling wird die DNA-Doppelhelix so kompakt organisiert, daß ihr 1300 μ langes Chromosom in der, nur 1 x 2 μ großen Bakterienhülle untergebracht werden kann.

Die DNS-Gyrase kontrolliert diesen Vorgang, indem sie an bestimmten Orten der DNS, den sogenannten Domänen, vorübergehende Brüche verursacht und etwa 400 Windungen der DNS-Helix entfernt. Dann versiegelt sie die DNS-Helix wieder und erreicht damit das Supercoiling (8). Bei Hemmung der DNS-Gyrase z.B. durch die Gyrasehemmer kann also das Supercoiling an der DNS-Helix nicht mehr stattfinden, was Störungen der DNS-Replikation, des Bakterienstoffwechsels und letztlich, über die verminderte Zellteilung, das Absterben der Bakterien zur Folge hat (45).

Ein der Bakterien-Gyrase ähnliches Enzym, das die DNS-Helix öffnet, aber kein Supercoiling bewirkt, liegt auch in menschlichen Zellen

vor. Chinolone hemmen dieses Enzym jedoch nicht, so daß menschliche Zellen mit Teilungsfunktion nicht geschädigt werden (8, 45).

Neben der bakteriziden Wirkung durch Hemmung der DNS-Gyrase, die allen Chinolonen gemeinsam ist, hat Smith beobachtet, daß OFL und CPF durch den Besitz eines weiteren Mechanismus der Bakterizidie den anderen Chinolonen überlegen zu sein scheinen (8).

Eine Hemmung der Proteinsynthese durch Chloramphenicol und auch der RNS-Synthese, die bei entsprechend hoher Chinolon-Konzentration oder "künstlich" durch Gabe von Rifampicin auftritt, führt bei den meisten Chinolonen zu einer Aufhebung ihrer bakteriziden Wirkung. Die bakteriziden Effekte von OFL und CPF dagegen bleiben trotz Hemmung der Protein- bzw. RNS-Synthese, wenn auch in geringerem Ausmaß, erhalten. Bei Eintritt dieser sog. antagonistischen Phase bei Überschreiten der maximalen bakteriziden Serumkonzentration beobachtete Smith für Nalidixinsäure bzw. Norfloxacin eine Bakterien-Überlebensrate von etwa 10 %, während sie für OFL und CPF nur etwa 1 % betrug (8).

3.3. Pharmakokinetik

Obwohl OFL und CPF das gleiche chemische Grundgerüst besitzen, ist ihre Pharmakokinetik unterschiedlich (Tab. 1). Die Literaturangaben zu diesem Punkt sind teilweise sehr unterschiedlich. Auch geht aus den Angaben der Verfasser nicht hervor, ob den prozentualen Angaben der Eliminationsraten die gesamten orale Dosis oder nur der resorbierte Anteil zugrundeliegt.

Während OFL fast völlig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, liegt die Resorptionsrate für CPF bei 71-74 %. Auch die Bioverfügbarkeit von OFL ist höher als die von CPF. Die maximale Serumkonzentration nach oraler Gabe wird von beiden Mitteln rasch erreicht, die Serumeliminations-Halbwertszeiten unterscheiden sich mit 3-5 Stunden für CPF und 6-7 Stunden für OFL deutlich. OFL wird nach oraler Gabe fast vollständig renal und zu weniger als 6 % in Form von Metaboliten eliminiert. CPF wird nur zu etwa 60 % renal und zu 40 % über die Faeces ausgeschieden, wobei 10-20 % der Substanz als Metaboliten vorliegen (46-51).

Die Serumeliminations-Halbwertszeiten von OFL und CPF steigen bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit abnehmender Kreatinin-Clearance an, ebenso bei älteren Patienten (44, 52).

	CIPROFLOXACIN	OFLOXACIN
Summenformel	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$	$C_{18}H_{20}FN_3O_3$
Applikationsform	oral / parenteral	oral
Resorptionsquote bei oraler Gabe	71 - 74 %	nahezu vollständig
Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration	1-1,5 Stunden	ca. 1 Stunde
Serumeliminations-Halbwertszeit	3 - 5 Stunden	6 -7-Stunden
Elimination bei oraler Gabe	60 % renal 40 % Faeces	94-95 % renal 5 % Faeces
Metaboliten	10-20 %	4-6 %
Anteil des in den enterohepatischen Kreislauf gelangenden Arzneimittels	etwa 5 %	----
Bioverfügbarkeit	83 %	90 %

Tab. 1: Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten für Ofloxacin und Ciprofloxacin (46-51, 64).

3.4. Wechselwirkungen

In mehreren Studien wurden Wechselwirkungen der Gyrasehemmer mit anderen Pharmaka und Zusammenhänge der Pharmakokinetik mit Nahrung, pH-Wert des Magens und anderen Faktoren überprüft.

Bisher bekannt ist eine verminderte Resorption der Gyrasehemmer mit daraus resultierenden niedrigeren Plasmaspiegeln nach gleichzeitiger Einnahme von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid- haltigen Antacida (52-55).

Antacida, die über eine Hemmung der H_2 -Rezeptoren wirken, wie Cimetidin und Ranitidin, zeigen dagegen keinen Einfluß auf die Pharmakokinetik von CPF und OFL (53, 56).

Eine weitere, wichtige Wechselwirkung zeigt CPF bei gleichzeitiger Einnahme von Theophyllin: Die Theophyllin-Spiegel im Serum können auf hohe, teilweise toxische Konzentrationen ansteigen. Typische Theophyllin-Nebenwirkungen wurden aber auch bereits bei normalen Theophyllin-Spiegeln und gleichzeitiger Einnahme von CPF beobachtet (57). OFL verursacht dagegen bei gleichzeitiger Einnahme von Theophyllin keine Veränderungen von dessen Pharmakokinetik (58).

Eine, erst in jüngster Zeit untersuchte Wechselwirkung ist eine signifikante Verlängerung der Eliminationszeit von Coffein bei gleichzeitiger Einnahme von Enoxacin. CPF zeigte einen grenzwertig signifikanten Effekt, während OFL keinen Einfluß auf die Coffein-Elimination hatte (59).

Blumer hat in seiner Studie mit 12 CF-Patienten belegt, daß sich weder Resorptionsquote, noch maximale Serumkonzentration änderten, wenn die Patienten eine einmalige Dosis von 750 mg CPF mit, bzw. ohne ihre übliche Dosis von Pankreas-Enzymen einnahmen (60). Über OFL liegt zu diesem Thema keine Untersuchung vor.

Gleichzeitige Einnahme von CPF oder OFL mit Nahrung verursacht eine langsamere Resorption der Arzneimittel, hat aber keinen Einfluß auf Bioverfügbarkeit, Höhe der Serumkonzentrationen und Halbwertszeit (48, 58, 61, 62). Diese Ergebnisse wurden bestätigt durch Versuche mit Gabe von CPF und Scopolamin, das die Magenmotilität und die Magenentleerung verzögert (63).

3.5. Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während klinischer Studien auftraten, sind in Tab. 2 dargestellt. Weitere Nebenwirkungen, wie Arthralgien, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Parästhesien, Fieber, Vaginitis u.a. traten nur sehr selten auf und sollen hier nicht näher behandelt werden.

Eine, bislang nur im Tierversuch aufgetretene Nebenwirkung ist die Schädigung des Gelenkknorpels bei Hunden unter Chinolon-Therapie. Man ging bisher davon aus, daß nur der Knorpel im Wachstum befindlicher Tiere betroffen war. Mittlerweile wurden Knorpelschäden in neueren Studien auch nach einer Langzeittherapie mit Chinolonen an erwachsenen Hunden gefunden (9, 52, 64).

	OFLOXACIN	CIPROFLOXACIN
GESAMTNEBENWIRKUNGSRATE	2,6 - 5,5 %	3,0 - 9,9 %
Gastrointestinale Nebenwirkungen	1,0 - 3,1 %	2 - 4 %
Allergische Hautreaktionen	0,6 - 0,8 %	ca. 1 %
Zentralnervöse Nebenwirkungen	0,8 - 1,6 %	ca. 1 %

Tab. 2: Nebenwirkungen von Ofloxacin und Ciprofloxacin (65-68).

In einer Zusammenfassung der Ergebnisse klinischer Studien in Europa und Japan mit insgesamt 4625 Patienten wurde die Gesamtnebenwirkungsrate von OFL mit 2,6 bis 5,5 % angegeben (65). Bei 1,0 bis 3,1% der Patienten traten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Magendruck, Magenschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Obstipation auf. Allergische Hautreaktionen in Form von Hautrötung, Hautjucken und Lidödem wurden bei 0,6 bis 0,8 % der Patienten beobachtet. 0,8 bis 1,6 % der Patienten wurden durch zentralnervöse Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Kopfdruck, Schwindel, Schlafstörungen oder Tremor beeinträchtigt. Man vermutet inzwischen, daß diese Nebenwirkung durch eine Hemmung der Bindung von Gamma-Aminobuttersäuren (GABA) an die GABA-Rezeptoren entstehen, was vor allem die neueren Chinolone verursachen können (66). Von einer temporären Erhöhung der eosinophilen Granulozyten in einigen Fällen abgesehen, traten Veränderungen der Laborparameter nicht auf (65).

Für CPF wird, basierend auf den Daten von 1690 Patienten aus klinischen Studien in Europa und Japan, eine Gesamtnebenwirkungsrate von 9,9 % angegeben, während die Zusammenfassung von Daten aus Europäischen und Japanischen Studien eine Nebenwirkungsrate zwischen 3,0 und 6,5 % erbrachte (67, 68). als häufigste gastrointestinale Nebenwirkung traten Übelkeit bei etwa 1 % und Diarrhoen bei etwa 0,5 % der Patienten auf. Allergische Hautreaktionen in Form von Hautausschlag und Juckreiz wurden bei jeweils etwa 0,5 % der Patienten beobachtet. Bei den zentralnervösen Nebenwirkungen handelte es sich vornehmlich um Kopfschmerzen oder Schwindel. Bei etwa 4 % der Patienten waren Veränderungen der Laborparameter zu beobachten, die alle reversibel waren. Hauptsächlich waren die Leberfunktionstests betroffen die Nierenfunktion war nur selten beeinträchtigt (67).

3.6. Resistenzentwicklung der 4-Chinolone

Bisher sind während der Behandlung mit OFL und CPF nur selten primär resistente Stämme sonst empfindlicher Keime aufgetreten, durch chromosomale Mutationen können alle 4-Chinolone aber sekundäre Resistenzen gegen vorher empfindliche Bakterien entwickeln (45, 69). In klinischen Studien sind, vor allem bei einer Therapiedauer von über 3 Wochen oder intermittierenden Behandlungen mit OFL oder CPF sekundäre Resistenzen aufgetreten, die zu MHK-Erhöhungen bestimmter Stämme bis zum 16-fachen des Ausgangswertes führten (60, 70). Besonders P.a. scheint leicht resistente Stämme zu entwickeln (44). Wochen bis Monate nach der Therapie können die erhöhten MHK-Werte wieder bis auf die Ausgangswerte vor Therapiebeginn zurückgehen (60).

Keime, die gegen ältere Chinolone resistent sind, weisen häufig deutlich erhöhte MHK-Werte auch gegen die neueren 4-Chinolone auf (45, 71). Auch besteht zwischen den neueren 4-Chinolonen eine nahezu vollständige Kreuzresistenz (44, 72). In geringerem Ausmaß wurden Kreuzresistenzen der 4-Chinolone mit Betalactam-Antibiotika, Aminoglykosiden, Doxycillin, Chloramphenicol und Trimethoprim beobachtet (44, 72).

4. UNTERSUCHUNGEN

4.1. Patientengut

Aus dem an CF erkrankten Patientengut der Universitäts-Kinderklinik München wurden acht weibliche und elf männliche Patienten im Alter zwischen 15 und 23 Jahren ausgewählt. Die Grunddaten dieser Patienten sind in Tab. 3 aufgeführt.

Bei allen Patienten bestand eine ständige Besiedelung der Atemwege mit mukoidem und nicht-mukoidem P.a., die im Rahmen der regelmäßigen, ambulanten Kontrollen über Monate, bei einigen Patienten über Jahre nachgewiesen worden waren.

Vier Patienten hatten im Rahmen der CF einen sekundären Diabetes entwickelt, bei einem Patienten bestand zum Zeitpunkt der Behandlung eine Rechtsherz-Insuffizienz, bei zwei Patienten war im Expektorat auch Staph. aureus, bei einem Patienten Staphylokokkus (Staph.) epidermidis nachweisbar. Keine der Patientinnen war schwanger.

Alle Patienten wurden ambulant behandelt und kamen zu den Untersuchungen vor und nach der Therapie in die Ambulanz, zu den ganztägigen Untersuchungen im Rahmen der Serumspiegel-Bestimmungen wurden sie für jeweils einen Tag stationär aufgenommen.

4.2. Arzneimittel

OFL (Tarivid^R von Hoechst) wurde in einer Dosierung von 2 x 400 mg/d in Form von 100-mg-Tabletten angewendet. CPF (Ciprobay^R von Bayer) wurde mit 2 x 500 mg/d in Form von 500 mg- bzw. halben 1000-mg-Tabletten dosiert. Die Patienten wurden gebeten, die Einzeldosen etwa im 12-Stunden-Abstand einzunehmen. Die bis dahin verwendeten Antibiotika wurden am Tag vor Beginn der Chinolon-Therapie abgesetzt. An der Grundtherapie der CF mit heterologen Pankreas-Fermenten, Inhalationen mit Mukolytika, Multi-Vitamin-Präparaten, fettarmer Diät und Krankengymnastik wurde nichts verändert.

Die Patienten mit Diabetes mellitus wurden wie bisher mit Glibenclamid (R.S. 7,5 mg/d; M.H. 14 mg/d; J.A. 3,5 mg/d; S.K. 1,75 mg/d) behandelt. Der Patient mit Rechtsherz-Insuffizienz (R.D.) bekam weiterhin 0,43 mg/d Digoxin und 100 mg/d Spironolacton.

Tab. 3: Demographische und klinische Informationen zum Patientengut:
 Definition des Ausmaßes der Lungendestruktion (Lungendestr.):
 + vermehrte Zeichnung, wenig überbläht, kaum Bronchiektasen
 ++ deutliche Peribronchitis und Bronchiektasiebildung, mäßig ausgeprägte Infiltrationen
 +++ starke Bronchiektasiebildung, erhebliche Überblähung, ausgedehnte Infiltrate
 $\bar{x}$ = Mittelwert, m = männlich, w = weiblich, muk. = mukoid, P.a. = Pseudomonas aeruginosa,
 Staph. = Staphylokokkus, Diab. = Diabetes, Percent. = Perzentile.

PATIENT	ALTER	GESCHLECHT	GEWICHT/PERCENT.	GRÖSSE/PERCENT.	AUSMASS DER LUNGENDESTR.	BESONDERE KOMPLIKATIONEN	KEIME IM EXPEKTORAT	
J.A.	17	m	54,5	10.	189	97.	++	muk.Pseudomonas
R.D.	17	m	37,0	3.	157,5	3.	+++	muk.+nicht.muk.P.a.
E.E.	17	w	45,5	10.	174	97.	+++	muk.P.a.
B.G.	16	m	53,4	25.	178	75.	++	muk.P.a.
T.G.	15	m	43,8	10.	163	25.	++	muk.P.a.
M.Ha.	17	m	59,4	25.	180	75.	+	muk.P.a./Staph.aureus
M.H.	18	m	30,7	3.	153	3.	+++	muk.+nicht.muk.P.a.
A.H.	16	w	53,0	25.	166	50.	++	muk.P.A./Staph.aureus
A.J.	20	m	67,5	75.	183	75.	++	muk.+nichtmuk.P.a./Staph.epi
C.J.	16	w	50,5	25.	165,5	50.	++	dermidis
S.K.	17	w	30,8	3.	150	3.	+++	muk.P.a.
J.P.	18	m	57,0	25.	184	90.	+	muk.P.a.
B.R.	18	m	61,5	50.	179	50.	++	muk.+nichtmuk.P.a.
H.R.	17	m	46,2	3.	167,5	10.	++	nichtmuk.P.a.
C.S.	18	w	40,8	3.	157,5	10.	+++	muk.+nichtmuk.P.a.
K.S.	23	w	41,0	3.	152	3.	++	muk.+nichtmuk.P.a.
R.S.	17	w	40,3	3.	163	25.	+++	nichtmuk.P.a.
E.W.	17	w	44,3	3.	161	25.	++	muk.+nichtmuk.P.a.
M.W.	15	m	33,8	3.	157	3.	++	muk.+nichtmuk.P.a.

$\bar{x}$ = 17,3 11 m/8 w $\bar{x}$ = 46,9 $\bar{x}$ = 167,4

4.3. Studienprotokoll

4.3.1. Aufbau der Kreuzstudie

Die nicht-blinde, randomisierte Kreuzstudie wurde nach dem, aus Abb.2 (siehe nächste Seite) ersichtlichen Behandlungsschema durchgeführt. Es wurden also zufällig zwei Gruppen mit 9 bzw. 10 Patienten gebildet. Die OFL-Gruppe erhielt während der ersten 10 Tage OFL und vom 11. mit 20. Tag CPF. Die CPF-Gruppe wurde vom 1. bis zum 10. Tag mit CPF und vom 11. mit 20. Tag mit OFL behandelt. An 4 Terminen wurden die Patienten der klinischen und Labor-Diagnostik unterzogen (Tab. 4). Die Patienten wurden gebeten, über Verträglichkeit und Wirkung der Mittel Buch zu führen und beim Auftreten von Besonderheiten sofort die Untersucher zu unterrichten.

KURZBEZEICH- NUNG	ZEITPUNKT	PARAMETER
D 1	1-9 Tage vor Be- handlungsbeginn	Differentialblutbild Leber- und Nierenwerte bakteriolog. Expectoratuntersuchung Lungenfunktions-Diagnostik Körperliche Untersuchung + Messung des Körpergewichtes
D 2	4. Behandlungstag	SERUMSPIEGELBESTIMMUNG EXPEKTORATSPIEGELBESTIMMUNG Differentialblutbild Lungenfunktions-Diagnostik Messung des Körpergewichtes
D 3	14. Behandlungstag	
D 4	1-7 Tage nach der Behandlung	wie D 1, zusätzlich standardisierte Patientenbefragung

Tab.4 : Zeitpunkte und Parameter der klinischen und Labordiagnostik (D).

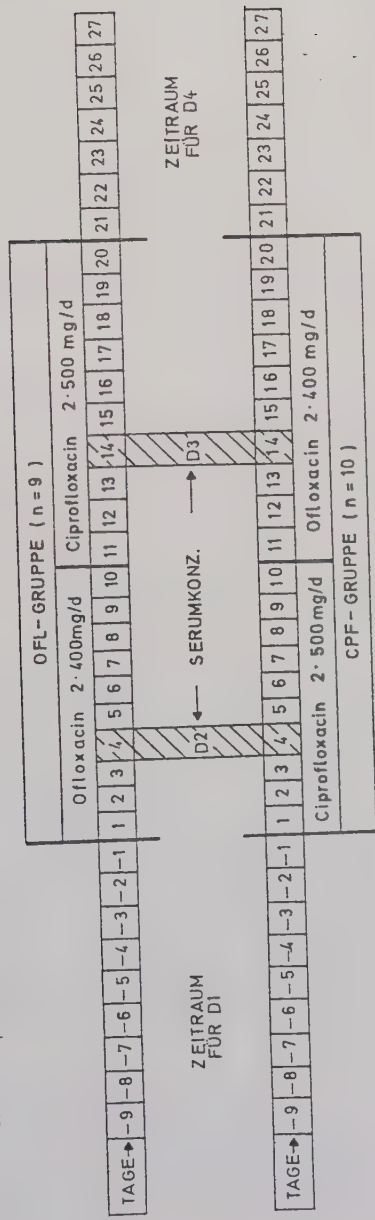
Abb. 2: Design der Kreuzstudie.

D1, D2, D3, D4, siehe Tabelle 4.

n= Anzahl der Patienten

OFL = Ofloxacin

CPF = Ciprofloxacin



4.3.2. Klinische und Labor-Diagnostik

Die Diagnostik zur Überwachung der Patienten (Tab. 4) sollte laut Studienprotokoll einen Tag vor Beginn bzw. nach Abschluß der Chinolone-Behandlung durchgeführt werden. Dies war aus organisatorischen Gründen nicht in allen Fällen durchführbar, so daß 4 der 19 Patienten bereits 2 Tage und je ein Patient 5 bzw. 9 Tage vor Behandlungsbeginn untersucht wurden. Von den 19 Patienten konnten 2 erst 3 Tage und je einer erst einen bzw. 7 Tage nach Abschluß der Therapie untersucht werden. Die Blutentnahmen für die Bestimmung der Arzneimittel-Konzentrationen im Serum wurden bei allen Patienten jeweils am 4. bzw. 14. Behandlungstag durchgeführt.

4.3.2.1. Serum- und Expektorat Spiegel-Bestimmung

Blut- und Expektoratproben wurden am jeweils 4. Tag der Behandlung mit einem der beiden Arzneimittel gewonnen. Zur Bestimmung der Arzneimittel-Konzentrationen im Serum wurden etwa 5 Minuten vor und 1/2, 1, 1 1/2, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12 Stunden nach Applikation einer Einzeldosis 2 ml Blut aus einem venösen Dauerkatheter entnommen, abgesert und bis zur Weiterverarbeitung bei - 20 Grad Celsius in Eppendorf-Hütchen gelagert. Um den venösen Zugang offen zu halten, wurde der Katheter nach jeder Blutentnahme mit einer Mischung aus 2 ml NaCl-Lösung (0,9%ig) und 2 ml Heparin-Natrium-Lösung (=200 I.E. Heparin) durchgespritzt. Um eine Verdünnung der Blutproben zu vermeiden, wurden vor deren Abnahme 4 ml Blut abgezogen und verworfen.

Die etwa 4 Stunden nach Applikation einer Einzeldosis OFL oder CPF durch Aufhusten gewonnenen Expektoratproben wurden ebenfalls sofort in Eppendorf-Hütchen bei - 20 Grad Celsius verwahrt. Zur Weiterverarbeitung wurden sie im Verhältnis 1:1 mit einer 1:1-Lösung aus 0,9%iger NaCl-Lösung und Standard Medium 1 (Merck) verdünnt und unter Kühlung mit Ultraschall homogenisiert.

Die Bestimmung der Arzneimittel-Konzentrationen im Serum und Expektorat erfolgte in drei Ansätzen pro Probe mit den Stämmen *Klebsiella pneumoniae* (OFL) und *Escherichia coli* 6311/65 (CPF) auf Stanzlochplatten mit Base Agar Medium 2 (Merck), die bei einer Temperatur von 37 Grad Celsius 12 Stunden lang inkubiert wurden. Die Ergebnisse dieser drei Ansätze wurden gemittelt.

Diese Untersuchungen wurden im Bakteriologischen Labor der Universitäts-Kinderklinik München, Leiter Prof. Dr. Marget, durchgeführt.

4.3.2.2. Lungenfunktionsdiagnostik

Um den Effekt der Therapie zu erfassen, wurden vor (D1) während (D2 und D3) und nach (D4) der Therapie mehrere Lungenfunktionsparameter ermittelt. Mit Hilfe des "Pulmonary Function Analyzers MONAGHAN`M 403" konnten forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC), forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde (FEV 1), maximale willkürliche Ventilation (MVV) und Spitzenflußgeschwindigkeit (PEAK FLOW) direkt gemessen werden. Mit einem 1-Kanal-Schreiber wurden die Volumenkurven aufgezeichnet.

Die Werte für die maximale expiratorische Flußgeschwindigkeit (MEFV) nach Abatmung von 25 %, 50 % bzw. 75 % der FVC (MEF 25 %, 50 % bzw. 75 %) wurden anhand dieser Volumenkurven graphisch ermittelt.

4.3.2.3. Routinelabor

Es wurden im Rahmen der klinischen und Labor-Diagnostik Differentialblutbild, Leberwerte (GOT, GPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase) und Nierenwerte (Harnstoff, Kreatinin) ermittelt und Eiweiß-Elektrophorese sowie bakteriologische Expektorat-Untersuchung durchgeführt. Diese Arbeiten übernahmen das chemische, hämatologische und bakteriologische Labor der Universitäts-Kinderklinik München.

4.3.2.4. Körperliche Untersuchung

Vor (D1) und nach (D4) der 20-tägigen Chinolon-Therapie wurden die Patienten körperlich untersucht und das Körpergewicht bestimmt.

4.3.2.5. Standardisierte Patientenbefragung

Am Untersuchungstermin D4 (1-7 Tage nach der Behandlung) wurden alle Patienten gebeten, auf standardisierte Fragen nach Allgemeinbefinden, Leistungsfähigkeit (z.B. beim Treppensteigen oder Sport), Häufigkeit von Husten und Menge des aufgehusteten Expektorats und eventuellen Nebenwirkungen zu beantworten. Dabei konnten sie auf ihre, während der Behandlung gemachten Notizen zurückgreifen, die von uns ebenfalls mit ausgewertet wurden.

4.3.2.6. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die maximale expiratorische Flußgeschwindigkeit (MEF) wurde graphisch, durch Berechnung der Fläche unter der Kurve errechnet.

Die statistische Auswertung der klinischen Parameter erfolgte mit dem Student-T-Test für verbundene Stichproben. Die T-Tafel (73) gibt die Signifikanzschranken der Student-Verteilung an, die als Irrtumswahrscheinlichkeit p wiedergegeben werden. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (d.h. $p < 0,05$) wurde als statistisch signifikant bezeichnet.

Aus allen auswertbaren Einzelwerten wurden das arithmetische Mittel (im Text als Mittelwert oder $\bar{x}$ bezeichnet) und die Standardabweichung (s) berechnet, welche die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert angibt (74).

Zu den Mittelwerten der Serumkonzentrationen wurde der Standardfehler (standard error) als mittlerer Fehler des Mittelwertes angegeben (75).

5. ERGEBNISSE

5.1. Pharmakokinetik

5.1.1. Arzneimittelkonzentrationen im Serum

Die über einen Zeitraum von 12 Stunden gemessenen, mittleren Serumkonzentrationen aus den Einzelwerten von je 19 Patienten sind in Abb. 3 und Tab. 5 dargestellt. Die höchsten Serumkonzentrationen von 6,77 µg/ml für OFL und 4,02 µg/ml für CPF wurden von beiden Medikamenten nach einem steilen Konzentrationsanstieg etwa zwei Stunden nach Applikation erreicht. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) von P.a. bei einer Wachstumshemmung von 100 % beträgt für OFL 2,0 µg/ml, für CPF 0,5 µg/ml (bestimmt von Prof. Dr. Knothe, Leiter des Zentrums der Hygiene der Universität Frankfurt). Die jeweilige MHK wurde also von beiden Arzneimitteln während des gesamten Meßzeitraumes überschritten.

Nach einem raschen Konzentrationsabfall um etwa 2,0 µg/ml zwischen 2. und 5. Stunde erscheint der Meßwert der 6. Stunde nach Einnahme von OFL als zweites Maximum, das im Bereich des standard error liegt. Zwischen 6. und 10. Stunde nach Applikation von OFL fällt die Serumkonzentration kontinuierlich um etwa 0,6 µg/ml pro Stunde ab, zwischen 10. und 12. Stunde beträgt die Abnahme pro Stunde noch etwa 0,26 µg/ml. Das zweite Maximum trat in 13 der 19 Einzelkurven auf, nämlich in je einer Kurve 4, 8 bzw. 10 Stunden, in zwei Kurven 2 Stunden und in 8 Kurven 6 Stunden nach Einnahme von 400 mg OFL. Der Abstand des ersten zum zweiten Maximum betrug zwischen 1 und 7 Stunden, im Mittel 3,5 Stunden. In den übrigen 7 Einzelkurven zeigte sich nach einem Maximum etwa 2 Stunden nach Einnahme von OFL ein kontinuierlicher Abfall der OFL-Konzentration gegen Null.

Die Konzentration von CPF im Serum fällt zwischen 3. und 6. Stunde nach Einnahme kontinuierlich pro Stunde um etwa 0,7 µg/ml ab, zwischen 6. und 8. Stunde verringert sich die Konzentration um etwa 0,35 µg/ml pro Stunde.

In der Kurve der Mittelwerte der CPF-Konzentrationen im Serum nach Einnahme von 500 mg CPF zeigt sich kein zweiter Gipfel. In 10 der 19 Einzelkurven war er aber ebenfalls zu beobachten, nämlich in je einer Kurve 3, 4, 8 bzw. 10 Stunden, in je 2 Kurven 5 bzw. 6 Stunden nach

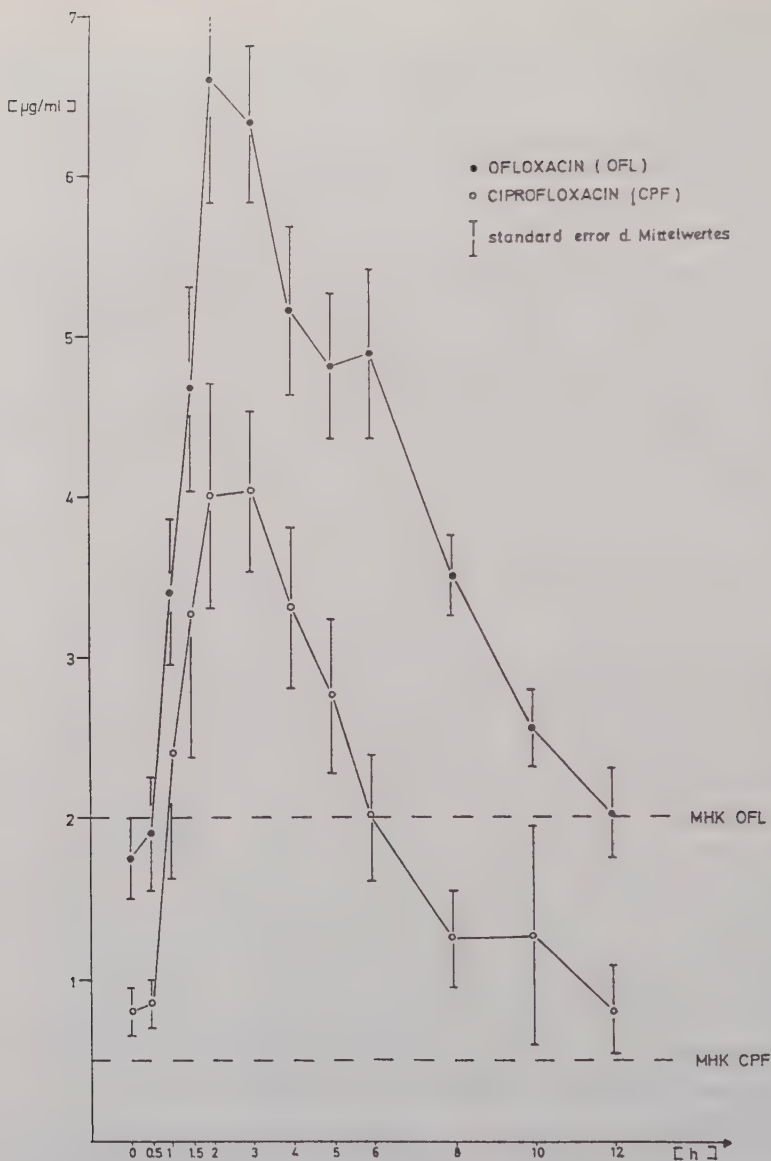


Abb.3: Mittlere Serumkonzentrationen bei jeweils 19 Patienten nach Einnahme von 400 mg Ofloxacin bzw. 500 mg Ciprofloxacin. Gemessen wurde über einen Zeitraum von 12 Stunden.
MHK = Minimale Hemmkonzentration für *Pseudomonas aeruginosa*.

Tab. 5: Mittelwerte der Serumspiegel nach 400 mg OFLOXACIN per os bzw.
500 mg CIPROFLOXACIN per os von jeweils 19 Patienten.

ZEIT AB EINNAHME IN STUNDEN	0	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	8	10	12
OFLOXACIN in µg/ml	1,77	1,91	3,42	4,67	6,77	6,33	5,15	4,76	4,88	3,5	2,56	2,03
standard error (+ / -)	0,27	0,34	0,46	0,63	0,77	0,50	0,53	0,46	0,52	0,26	0,23	0,28
CIPROFLOXACIN in µg/ml	0,8	0,86	2,4	3,25	4,0	4,02	3,31	2,76	2,0	1,25	1,26	0,8
standard error (+ / -)	0,16	0,17	0,77	0,87	0,69	0,48	0,51	0,47	0,39	0,31	0,67	0,28

Einnahme von CPF. Zwischen erstem und zweitem Maximum lagen 1 bis 7 Stunden, im Mittel 3 Stunden. In den übrigen 9 Einzelkurven fiel die CPF-Konzentration vom höchsten Wert kontinuierlich gegen Null.

5.1.2. Arzneimittelkonzentrationen im Expektorat

Etwa 4 Stunden nach Applikation lagen die Konzentrationen der Arzneimittel im Expektorat für OFL im Mittel bei 5,74 µg/ml, wobei alle 13 Patienten Werte über der MHK erreichten. Der mittlere Expektoratspiegel von CPF betrug 2,57 µg/ml. Die MHK wurde von einem Patienten unterschritten (Tab. 6).

PATIENTEN	OFLOXACIN	CIPROFLOXACIN
S.K.	5,9	0,62
B.R.	4,4	1,36
T.G.	4,8	2,04
R.D.	7,18	1,12
J.A.	4,96	0,23
C.S.	4,96	-
M.W.	3,8	4,11
M.H.	7,6	6,6
B.G.	6,9	0,5
E.W.	9,3	5,4
M.Hu.	2,09	5,05
A.H.	9,3	3,6
K.S.	3,4	-
A.J.	-	1,66
C.J.	-	0,62
J.P.	-	1,88
E.E.	-	3,85
Mittelwert	5,74	2,57
SD	2,21	1,90
n	13	15

Tab. 6 : Arzneimittelkonzentrationen im Expektorat etwa 4 Stunden nach Applikation einer Einzeldosis Ofloxacin bzw. Ciprofloxacin (in µg/ml).

SD = Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten

5.2. Entzündungsparameter im Blutbild

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse findet sich in Tab. 7.

PARAMETER	n	$\bar{x}$ D1	$\bar{x}$ D4	$\bar{x}$ D1- $\bar{x}$ D4	p
LEUKOZYTEN (pro mm^3) s (+/-)	17	11 806 3 525	9 288 1 961	2 518	0,01
STABKERNIGE (pro mm^3) s (+/-)	17	1 093 1 123	258 245	835	0,01
BSG (1.Stunde, in mm) s (+/-)	7	34,3 14,9	24,6 10,0	9,7	n.s.
α^2 -Fraktion (Rel.) s (+/-)	16	12,8 2,7	10,7 1,2	2,1	0,001
GEWICHT (kg) s (+/-)	19	47,22 10,7	48,93 10,6	1,77	0,0001

Tab. 7 . Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s) und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) für Entzündungsparameter, sowie Körpergewicht vor (D 1) und nach (D 4) der 20-tägigen Behandlung.
n.s. = nicht signifikant

5.2.1. Anzahl der Leukozyten

Die Leukozytenzahl war nach der 20-tägigen Behandlung in der Gesamtgruppe um $2518/\text{mm}^3$ signifikant gefallen. Betrachtet man die Ergebnisse aufgegliedert in die Gruppen, so war bei den Patienten, die mit OFL begonnen hatten zwischen D1 und D4 ein signifikanter Abfall um $3143/\text{mm}^3$ zu beobachten, während die Gruppe, welche mit CPL begonnen hatte nur eine nicht signifikante Abnahme der Leukozyten um $2080/\text{mm}^3$ zeigte.

Bereits zwischen D1 und D2 war in der Gesamt-Gruppe ein signifikanter Abfall der Leukozytenzahlen zu beobachten, wiederum gegliedert zeigte sich der Rückgang in CPF- und OFL-Gruppe als jeweils nicht signifikant.

Zwischen D2 und D3 lässt sich sowohl in der Gesamt- als auch in den Einzelgruppen ein nicht signifikanter Wiederanstieg der Leukozytenzahl nachweisen (Tab. 8).

In Gesamt- und Einzelgruppen nahm die Leukozytenzahl zwischen D3 und D4 nochmals leicht, aber nicht signifikant ab.

GRUPPE	n	VERGLEICHENE UNTERSUCHUNGEN						p	
		$\bar{x}$		$s(+/-)$		$\bar{x}$ s(+/-)			$\Delta \bar{x}$
OFL	7	D1	12 543	3 814	D4	9 400	1 183	3143	0,05
CPF	10		11 290	3 417		9 210	2 427	2080	n.s.
GESAMT	17		11 806	3 525		9 288	1 961	2518	0,01
OFL	5	D1	11 440	3 221	D2	9 420	1 250	2020	n.s.
CPF	7		11 786	3 748		9 014	2 412	2771	n.s.
GESAMT	12		11 538	3 263		8 938	2 061	2776	0,01
OFL	5	D2	8 540	1 810	D3	9 640	3 314	-1100	n.s.
CPF	5		10 040	2 356		10 160	3 884	-120	n.s.
GESAMT	10		9 290	2 133		9 900	3 415	-610	n.s.
OFL	5	D3	10 160	2 708	D4	9 560	1 295	600	n.s.
CPF	7		9 371	3 543		9 200	1 626	171	n.s.
GESAMT	12		9 717	3 121		9 242	1 381	475	n.s.

Tab. 8: Mittelwerte ($\bar{x}$, in mm^3) und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) der Leukozytenzahl im Vergleich der Untersuchungen D1, D2, D3 und D4, aufgeteilt in Gesamt- und Einzelgruppen.

n = Anzahl der Patienten

s = Standardabweichung

$\Delta \bar{x}$ = Differenz der Mittelwerte der jeweils verglichenen Untersuchungen

n.s. = nicht signifikant

GRUPPE OFL = Patienten, welche die Behandlung mit OFL begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE CPF = Patienten, welche die Behandlung mit CPF begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE GESAMT = GRUPPE OFL + GRUPPE CPF

D1 = Untersuchung vor Behandlungsbeginn

D2/3 = Untersuchung am 4./14. Behandlungstag

D4 = Untersuchung nach Behandlungsende

5.2.2. Anzahl der Stabkernigen Granulozyten

Die Anzahl der Stabkernigen Granulozyten war nach der 20-tägigen Behandlung in Gesamt- und Einzelgruppen mit Werten zwischen 780 bis 900/mm³ signifikant gefallen (Tab. 9).

GRUPPE	n	VERGLEICHENE UNTERSUCHUNGEN				$\Delta \bar{x}$	p
		$\bar{x}$	s(+/-)	$\bar{x}$	s(+/-)		
OFL	7	1 151	1 365	244	217	907	n.s.
CPF	10	1 053	997	267	274	786	0,02
GESAMT	17	1 093	1 123	258	245	835	0,01
OFL	5	1 009	1 255	476	596	533	0,02
CPF	7	1 180	1 161	339	550	841	n.s.
GESAMT	12	1 109	1 147	396	547	713	0,02
OFL	5	476	596	41	56	436	n.s.
CPF	7	339	550	237	342	102	n.s.
GESAMT	12	396	547	155	274	241	n.s.
OFL	5	41	56	216	201	-175	n.s.
CPF	7	237	342	303	272	-66	n.s.
GESAMT	12	155	274	267	239	-112	n.s.

Tab. 9: Mittelwerte ($\bar{x}$, in mm³) und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) der Stabkernigen Granulozyten im Vergleich der Untersuchungen D1, D2, D3 und D4, aufgeteilt in Gesamt- und Einzelgruppen.

n = Anzahl der Patienten

$\bar{s}$ = Standardabweichung

$\Delta \bar{x}$ = Differenz der Mittelwerte der jeweils verglichenen Untersuchungen

n.s. = nicht signifikant

GRUPPE OFL = Patienten, welche die Behandlung mit OFL begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE CPF = Patienten, welche die Behandlung mit CPF begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE GESAMT = GRUPPE OFL + GRUPPE CPF

D1 = Untersuchung vor Behandlungsbeginn

D2/3 = Untersuchung am 4./14. Behandlungstag

D4 = Untersuchung nach Behandlungsende

Dieser Rückgang war am stärksten zwischen D1 und D2, in der CPF-Gruppe allerdings nicht signifikant. Zwischen D2 und D3 zeigte sich in der OFL-Gruppe ein weiterer deutlicher, aber nicht signifikanter Rückgang, in der CPF-Gruppe verringerte sich die Anzahl der stabkernigen Granulozyten nur noch geringfügig. In Gesamt- und Einzelgruppen kam es zwischen D3 und D4 zu einem leichten, nicht signifikanten Wiederanstieg der Stabkernigen Granulozyten.

5.2.3. Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit (BSG)

Die BSG war vor der Therapie nur bei 7 der auswertbaren 18 Patienten erhöht, d.h. >15 mm in der 1.Stunde. Zwischen D1 und D4 sank die BSG bei diesen 7 Patienten um 9,7 mm nicht signifikant ab.

Eine statistische Auswertung in Einzelgruppen, bzw. der Werte von D2 und D3 war aufgrund der geringen Fallzahl nicht sinnvoll (Tab. 7).

5.2.4. Eiweiß-Elektrophorese, α^2 -Fraktion

Die α^2 -Fraktion der Eiweiß-Elektrophorese zeigte nach 20-tägiger Behandlung einen Rückgang, der in Gesamt- und OFL-Gruppe mit 2,1 bzw. 2,5 Rel.% signifikant, in der CPF-Gruppe mit 0,9 Rel.% nicht signifikant war (Tab. 10).

GRUPPE	n	VERGLEICHENE UNTERSUCHUNGEN					p
		$\bar{x}$	s(+/-)	$\bar{x}$	s(+/-)	$\Delta \bar{x}$	
OFL	8	13,3	3,7	10,8	1,2	2,5	0,01
CPF	8	D1 11,5	0,9	D4 10,6	1,3	0,9	n.s.
GESAMT	16	12,8	2,7	10,7	1,2	2,1	0,001

Tab. 10: Mittelwerte ($\bar{x}$, in Rel.%) und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) der α^2 -Fraktion der Eiweiß-Elektrophorese im Vergleich der Untersuchungen D1 und D4, aufgeteilt in Gesamt- und Einzelgruppen.

n = Anzahl der Patienten

s = Standardabweichung

$\Delta \bar{x}$ = Differenz der Mittelwerte der verglichenen Untersuchungen

n.s. = nicht signifikant

GRUPPE OFL = Patienten, welche die Behandlung mit OFL begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE CPF = Patienten, welche die Behandlung mit CPF begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE GESAMT = GRUPPE OFL + GRUPPE CPF

D1 = Untersuchung vor Behandlungsbeginn

D4 = Untersuchung nach Behandlungsende

5.3. Bakteriologische Expektoratuntersuchung

Bei allen 19 Patienten waren vor sowie nach der 20-tägigen Behandlung Stämme von P.a. nachweisbar (Tab. 11).

PATIENT	D1	D4
J.A.	mukoider + nicht-mukoider P.a. Staph.epidermidis	mukoider + nicht-mukoider P a
R.D.	mukoider + nicht-mukoider P.a.	*
E.E.	mukoider + nicht-mukoider P.a.	mukoider P.a.
B.G.	mukoider P.a.	*
T.G.	mukoider P.a.	*
M.Ha.	mukoider P.a. Staph. aureus	*
M.H.	mukoider + nicht-mukoider P.a.	nicht mukoider P.a.
A.H.	mukoider P.a. Staph. aureus	* *
A.J.	mukoider P.a.	*
C.J.	mukoider P.a.	mukoider + nicht mukoider P.a.
S.K.	mukoider + nicht-mukoider P.a.	*
J.P.	mukoider P.a.	*
B.R.	mukoider + nicht-mukoider P.a.	*
H.R.	nicht-mukoider P.a.	*
C.S.	mukoider + nicht-mukoider P.a.	*
K.S.	mukoider P.a.	*
R.S.	nicht-mukoider P.a.	*
E.W.	mukoider + nicht-mukoider P.a.	*
M.W.	mukoider + nicht-mukoider P.a.	*

Tab. 11: Vor (D1) und nach (D4) der 20-tägigen Behandlung im Expektorat nachgewiesene Keime

P a = Pseudomonas aeruginosa, Staph. = Staphylokokkus

* = gleiche(r) Keim(e), wie bei D1 nachgewiesen

Diese waren sowohl vor, als auch nach der Therapie bei 2 der 19 Patienten nicht-mukoid, bei 7 Patienten mukoid, bei 7 Patienten mukoid und nicht-mukoid. Bei einem Patienten, der vor der Behandlung nur mukoiden P.a. im Expektorat hatte, waren nach Therapie zusätzlich nicht-mukoiden P.a.-Stämme aufgetreten. Ein Patient wies vor Therapiebeginn mukoiden und nicht-mukoiden P.a. auf, nach der Behandlung lagen nur noch nicht-mukoiden Stämme vor, während bei einem weiteren Patienten mit mukoidem und nicht-mukoidem P.a. vor Therapiebeginn die nicht-mukoiden Stämme nach der Behandlung eliminiert waren. Der bei einem Patienten vor Therapie neben P.a. aufgetretene Staph.epidermidis war nach der Behandlung eliminiert, während der, bei 2 Patienten neben P.a. nachweisbare Staph.aureus auch nach der Therapie persistierte.

Ein quantitativer Keimnachweis und eine MHK-Bestimmung wurden nicht durchgeführt.

5.4. Lungenfunktions-Diagnostik

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse findet sich in Tab. 12.

5.4.1. Forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC)

Die FVC hatte bei den 16 ausgewerteten Patienten der Gesamt-Gruppe nach der 20-tägigen Behandlung signifikant um 0,16 Liter zugenommen (Tab. 13). Aufgegliedert in die Einzelgruppen fand sich zwischen D1 und D4 ein Anstieg der FVC, der aber nur in der CPF-Gruppe signifikant war.

Im Behandlungsverlauf nahm die FVC der Gesamt-Gruppe zwischen D1 und D2 signifikant, zwischen D2 und D3 nicht signifikant zu, während sich zwischen D3 und D4 eine geringe, nicht signifikante Abnahme um 0,054 Liter zeigte.

In der OFL-Gruppe trat zwischen D1 und D2 eine nicht signifikante Zunahme der FVC auf, während sie zwischen D2 und D3 leicht, zwischen D3 und D4 signifikant abnahm.

Die FVC der CPF-Gruppe nahm zwischen D1 und D2 signifikant um 0,167 Liter zu, zwischen D2 und D3 zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg, zwischen D3 und D4 veränderte sich die FVC nicht mehr.

PARAMETER	n	$\bar{x}$ D1	$\bar{x}$ D4	$\Delta \bar{x}$	p
FVC (l) s (+/-)	16	2,084 1,16	2,245 1,09	-0,161	0,01
PEAK FLOW (l) s (+/-)	16	194,3 91,3	233,4 113,1	-39,1	0,01
FEV 1 (% der FVC) s (+/-)	16	67,89 10,45	68,84 10,80	-0,95	n.s.
MVV (l/min) s (+/-)	14	60,0 29,24	68,14 28,78	-8,14	0,01
MEF 25% (l/s) s (+/-)	14	2,63 1,66	3,02 2,11	-0,39	n.s.
MEF 50% (l/s) s (+/-)	14	1,35 1,05	1,63 1,24	-0,28	0,05
MEF 75% (l/s) s (+/-)	14	0,59 0,42	0,69 0,49	-0,10	n.s.

Tab. 12. Mittelwerte ($\bar{x}$) und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) der Lungenfunktions-Parameter vor (D 1) und nach (D 4) der 20-tägigen Behandlung.

n.s. = nicht signifikant

FEV 1 = Forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde in % von FVC

MVV = Maximale willkürliche Ventilation

FVC = Forcierte expiratorische Vitalkapazität

MEF x% = Maximale expiratorische Flußgeschwindigkeit bei x% expirierter FVC

s = Standardabweichung

GRUPPE	n	VERGLEICHENE UNTERSUCHUNGEN						p	
		$\bar{x}$	s(+/-)	$\bar{x}$	s(+/-)	$\Delta \bar{x}$			
OFL	8		2,106	1,187		2,172	1,115	-0,066	n.s.
CPF	8	D1	2,062	1,206	D4	2,319	1,148	-0,257	0,01
GESAMT	16		2,084	1,160		2,245	1,090	-0,161	0,01
OFL	8		2,106	1,187		2,327	1,440	-0,221	n.s.
CPF	8	D1	2,062	1,206	D2	2,229	1,316	-0,167	0,05
GESAMT	16		2,084	1,160		2,278	1,333	-0,194	0,02
OFL	7		2,474	1,489		2,411	1,163	0,063	n.s.
CPF	9	D2	2,269	1,236	D3	2,377	1,092	-0,108	n.s.
GESAMT	16		2,359	1,309		2,392	1,085	-0,033	n.s.
OFL	7		2,411	1,163		2,289	1,151	0,122	0,05
CPF	9	D3	2,377	1,092	D4	2,370	1,087	0,007	n.s.
GESAMT	16		2,392	1,085		2,338	1,078	0,054	n.s.

Tab. 13: Mittelwerte ($\bar{x}$, in Litern) und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) der forcierten expiratorischen Vitalkapazität (FVC) im Vergleich der Untersuchungen D1, D2, D3 und D4, aufgeteilt in Gesamt- und Einzelgruppen.

n = Anzahl der Patienten

s = Standardabweichung

$\Delta \bar{x}$ = Differenz der Mittelwerte der jeweils verglichenen Untersuchungen

n.s. = nicht signifikant

GRUPPE OFL = Patienten, welche die Behandlung mit OFL begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE CPF = Patienten, welche die Behandlung mit CPF begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE GESAMT = GRUPPE OFL + GRUPPE CPF

D1 = Untersuchung vor Behandlungsbeginn

D2/3 = Untersuchung am 4./14. Behandlungstag

D4 = Untersuchung nach Behandlungsende

5.4.2. Forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde (FEV 1)

Zwischen D1 und D4 stieg das FEV 1 in Gesamt- und OFL-Gruppe jeweils nicht signifikant an, in der CPF-Gruppe zeigte sich eine nicht signifikante Zunahme (Tab. 14).

GRUPPE	n	VERGLEICHENE UNTERSUCHUNGEN					p
		$\bar{x}$	s(+/-)	$\bar{x}$	s(+/-)	$\Delta \bar{x}$	
OFL	8	67,54	11,47	70,92	7,43	-3,38	n.s.
CPF	8	D1 68,24	10,11	D4 66,76	13,59	1,48	n.s.
GESAMT	16	67,89	10,45	68,84	10,80	-0,95	n.s.
OFL	8	67,54	11,47	70,87	9,86	-3,33	n.s.
CPF	8	D1 68,24	10,11	D2 69,92	13,17	-1,68	n.s.
GESAMT	16	67,89	10,45	70,40	11,25	-2,51	n.s.
OFL	7	72,71	9,05	68,81	7,42	3,9	0,05
CPF	8	D2 69,92	13,17	D3 70,44	13,10	-0,52	n.s.
GESAMT	15	71,23	11,33	69,68	10,49	1,55	n.s.
OFL	7	68,81	7,42	71,96	7,38	-3,14	0,05
CPF	8	D3 70,44	13,10	D4 66,76	11,09	3,68	n.s.
GESAMT	15	69,68	10,49	69,19	13,59	0,49	n.s.

Tab. 14: Mittelwerte ($\bar{x}$, in %) und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) des forcierten expiratorischen Volumens pro Sekunde (FEV 1) im Vergleich der Untersuchungen D1, D2, D3 und D4, aufgeteilt in Gesamt- und Einzelgruppen.

n = Anzahl der Patienten

s = Standardabweichung

Δx = Differenz der Mittelwerte der jeweils verglichenen Untersuchungen

n.s. = nicht signifikant

GRUPPE OFL = Patienten, welche die Behandlung mit OFL begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE CPF = Patienten, welche die Behandlung mit CPF begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE GESAMT = GRUPPE OFL + GRUPPE CPF

D1 = Untersuchung vor Behandlungsbeginn

D2/3 = Untersuchung am 4./14. Behandlungstag

D4 = Untersuchung nach Behandlungsende

Zwischen D1 und D2 vergrößerte sich das FEV 1 in Gesamt- und Einzelgruppen jeweils nicht signifikant.

Die OFL-Gruppe zeigte zwischen D2 und D3 eine signifikante Abnahme des FEV 1 um 3,9 %, während das FEV 1 in der CPF-Gruppe leicht und nicht signifikant zunahm. In der Gesamtgruppe spiegeln sich diese Werte als nicht signifikante Abnahme wieder.

Zwischen D3 und D4 stieg das FEV 1 in Gesamt- und Einzelgruppen an, jedoch nur in der OFL-Gruppe signifikant.

5.4.3. Peak Flow

In Gesamt- und CPF-Gruppe nahm der PEAK FLOW zwischen D1 und D4 signifikant um 39,1 bzw. 44,4 Liter zu, in der OFL-Gruppe nicht signifikant um 24,5 Liter (Tab. 15).

Im Behandlungsverlauf vergrößerte sich der PEAK FLOW zwischen D1 und D2 in Gesamt- und Einzelgruppen, allerdings nicht signifikant.

Zwischen D2 und D3 und ebenso zwischen D3 und D4 war der Peak Flow in Gesamt- und OFL-Gruppe nicht signifikant gesunken, in der CPF-Gruppe leicht und nicht signifikant angestiegen.

5.4.4. Maximale willkürliche Ventilation pro Minute (MVV)

Die MVV vergrößerte sich zwischen D1 und D4 in Gesamt- bzw. OFL-Gruppe signifikant um 8,14 bzw. 12,15 Liter pro Minute, in der CPF-Gruppe nicht signifikant um 4,14 Liter pro Minute (Tab. 16).

Im Behandlungsverlauf zeigte sich in Gesamt- und Einzelgruppen zwischen D1 und D2 bzw. D3 und D4 ein jeweils nicht signifikanter Anstieg der MVV. Zwischen D2 und D3 nahm die MVV in OFL- und Gesamt-Gruppe jeweils nicht signifikant ab, in der CPF-Gruppe stieg sie, nicht signifikant, leicht an.

5.4.5. Maximale expiratorische Flußgeschwindigkeit (MEFV)

Die MEF nach Expiration von 25 %, bzw. 75 % der FVC (MEF 25 % bzw. 75 %) hatte bei den 14 ausgewerteten Patienten nach Behandlungsab-schluß in Gesamt- und Einzelgruppen jeweils nicht signifikant zuge-nommen (Tab. 17 a, b, c). Die MEF bei 50 % expirierter FVC zeigte in Gesamt- und Einzelgruppen eine deutliche Vergrößerung, die aber nur in der Gesamt-Gruppe mit 0,28 Litern pro Sekunde signifikant war.

GRUPPE	n	VERGLEICHENE UNTERSUCHUNGEN					p
		$\bar{x}$	s(+/-)	$\bar{x}$	s(+/-)	$\Delta \bar{x}$	
OFL	8	188,9	86,8	213,4	112,0	-24,5	n.s.
CPF	8	D1 199,7	101,2	D4 244,1	122,8	-44,4	0,05
GESAMT	16	194,3	91,3	233,4	113,1	-39,1	0,01
OFL	8	188,9	86,8	305,0	314,2	-116,1	n.s.
CPF	8	D1 199,7	101,2	D2 215,1	159,3	-15,4	n.s.
GESAMT	16	194,3	91,3	260,0	245,1	-65,7	n.s.
OFL	7	331,1	329,9	243,4	110,2	87,7	n.s.
CPF	8	D2 215,1	159,3	D3 241,5	128,9	-26,4	n.s.
GESAMT	15	269,3	250,8	242,4	116,3	18,5	n.s.
OFL	7	243,4	110,2	223,6	116,9	19,8	n.s.
CPF	8	D3 241,5	128,9	D4 244,1	122,8	-2,6	n.s.
GESAMT	15	242,4	116,3	234,5	116,2	7,9	n.s.

Tab. 15: Mittelwerte ($\bar{x}$, in Litern) und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) des PEAK FLOW im Vergleich der Untersuchungen D1, D2, D3 und D4, aufgeteilt in Gesamt- und Einzelgruppen.

n = Anzahl der Patienten

s = Standardabweichung

$\Delta \bar{x}$ = Differenz der Mittelwerte der jeweils verglichenen Untersuchungen

n.s. = nicht signifikant

GRUPPE OFL = Patienten, welche die Behandlung mit OFL begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE CPF = Patienten, welche die Behandlung mit CPF begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE GESAMT = GRUPPE OFL + GRUPPE CPF

D1 = Untersuchung vor Behandlungsbeginn

D2/3 = Untersuchung am 4./14. Behandlungstag

D4 = Untersuchung nach Behandlungsende

GRUPPE	n	VERGLEICHENE UNTERSUCHUNGEN						p
		$\bar{x}$	s(+/-)	$\bar{x}$	s(+/-)	$\Delta \bar{x}$		
OFL	7	58,71	26,33	70,86	22,52	-12,15	0,02	
CPF	7	D1 61,29	33,99	D4 65,43	35,65	-4,14	n.s.	
GESAMT	14	60,00	29,24	68,14	28,78	-8,14	0,01	
OFL	7	58,71	26,33	72,00	31,18	-13,29	n.s.	
CPF	7	D1 61,29	33,99	D2 63,28	34,34	-1,99	n.s.	
GESAMT	14	60,00	29,24	67,64	31,83	-7,64	n.s.	
OFL	6	65,33	28,16	60,00	13,42	5,33	n.s.	
CPF	9	D2 60,22	31,88	D3 61,78	28,96	-1,56	n.s.	
GESAMT	15	62,27	29,51	61,07	23,33	1,20	n.s.	
OFL	6	60,00	13,42	63,33	11,53	-3,33	n.s.	
CPF	9	D3 61,78	28,96	D4 64,67	31,81	-2,89	n.s.	
GESAMT	15	61,07	23,33	64,13	25,02	-3,06	n.s.	

Tab. 16: Mittelwerte ($\bar{x}$, in Litern/min) und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) der maximalen willkürlichen Ventilation pro Minute (MVV), im Vergleich der Untersuchungen D1, D2, D3 und D4, aufgeteilt in Gesamt- und Einzelgruppen.

n = Anzahl der Patienten

S = Standardabweichung

$\Delta \bar{x}$ = Differenz der Mittelwerte der jeweils verglichenen Untersuchungen

n.s. = nicht signifikant

GRUPPE OFL = Patienten, welche die Behandlung mit OFL begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE CPF = Patienten, welche die Behandlung mit CPF begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE GESAMT = GRUPPE OFL + GRUPPE CPF

D1 = Untersuchung vor Behandlungsbeginn

D2/3 = Untersuchung am 4./14. Behandlungstag

D4 = Untersuchung nach Behandlungsende

17a) MEF 25%

GRUPPE	n	VERGLEICHENE UNTERSUCHUNGEN						p	
		$\bar{x}$ s(+/-)		$\bar{x}$ s(+/-)		$\Delta \bar{x}$			
OFL	5	D1	2,67	1,81	D4	2,95	1,93	-0,28	n.s.
CPF	9		2,61	1,68		3,06	2,31	-0,45	n.s.
GESAMT	14		2,63	1,66		3,02	2,11	-0,39	n.s.

17b) MEF 50%

GRUPPE	n	VERGLEICHENE UNTERSUCHUNGEN						p
		$\bar{x}$	s(+/-)	$\bar{x}$	s(+/-)	$\Delta \bar{x}$		
OFL	5	1,35	1,19	1,60	1,04	-0,25	n.s.	
CPF	9	1,35	1,03	1,65	1,40	-0,30	n.s.	
GESAMT	14	1,35	1,05	1,63	1,24	-0,28	0,05	

17c) MEF 75%

GRUPPE	n	VERGLEICHENE UNTERSUCHUNGEN						p
		$\bar{x}$	s(+/-)	$\bar{x}$	s(+/-)	$\Delta \bar{x}$		
OFL	5	0,57	0,46	0,65	0,51	-0,08	n.s.	
CPF	9	0,61	0,39	0,71	0,51	-0,10	n.s.	
GESAMT	14	0,59	0,42	0,69	0,49	-0,10	n.s.	

Tab.17a, b, c: Mittelwerte ($\bar{x}$, in Litern/sec) und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) der maximalen expiratorischen Stromstärke bei 25%, 50% bzw. 75% expirierter FVC im Vergleich der Untersuchungen D1 und D4, aufgeteilt in Gesamt- und Einzelgruppen.

n = Anzahl der Patienten

s = Standardabweichung

$\Delta \bar{x}$ = Differenz der Mittelwerte der jeweils verglichenen Untersuchungen

n.s. = nicht signifikant

GRUPPE OFL = Patienten, welche die Behandlung mit OFL begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE CPF = Patienten, welche die Behandlung mit CPF begonnen haben (s. Abb.2)

GRUPPE GESAMT = GRUPPE OFL + GRUPPE CPF

D1 = Untersuchung vor Behandlungsbeginn

D4 = Untersuchung nach Behandlungsende

Eine statistische Auswertung der Ergebnisse von D2 und D3 war aufgrund der wenigen Werte, die zu dieser Untersuchung zur Verfügung standen, nicht sinnvoll.

5.5. Körpergewicht

Zwischen D1 und D4 nahmen 18 der 19 Patienten an Gewicht zu, im Mittel um 1,77 kg. Nur ein Patient nahm um 100 g ab (Tab. 7).

Insgesamt ergab sich eine signifikante Gewichtszunahme. 8 der 19 Patienten berichteten über eine Appetitsteigerung.

5.6. Sputummenge

Das im Studienprotokoll vorgesehene Sammeln des aufgehusteten Expectorats während eines Zeitraumes von 12 Stunden am 4. und 14. Behandlungstag scheiterte an mangelnder Kooperation der Patienten.

Allerdings gaben alle 19 Patienten weniger Husten und einen deutlichen Rückgang der Expectoratmenge unter der Behandlung an, wobei die Expectoratmenge bei 12 Patienten plötzlich, bei 5 Patienten allmählich und bei 2 Patienten erst allmählich und am 11. bzw. 12. Behandlungstag nochmals plötzlich abgenommen hatte. 8 der 19 Patienten husteten im Laufe der Therapie nur noch während der Klopfdrainage Expectorat ab, ein Patient gab an, ab dem 3. Behandlungstag (Beginn mit OFL) nur noch wenig trockenen Husten ohne Auswurf zu haben.

Aufgegliedert in die zwei Behandlungsgruppen erhielten wir folgende Angaben: Bei 2 der 9 Patienten der OFL-Gruppe hatte die Expectoratmenge allmählich abgenommen, eine plötzliche Verringerung beobachteten am 3. Tag 6 Patienten und am 9. Tag ein Patient. 5 von 10 Patienten der CPF-Gruppe berichteten über eine kontinuierliche Abnahme der Expectoratmenge, eine plötzliche Verringerung gaben 3 Patienten am 3. Tag und 2 Patienten am 6. Tag an. Bei 2 Patienten der CPF-Gruppe hatte die Expectoratmenge während der Einnahme von CPF langsam, am 11. bzw. 12. Behandlungstag, also bereits unter Gabe von OFL nochmals deutlich abgenommen.

Bei 10 der 19 Patienten stieg die Expectoratmenge noch im Laufe der Behandlung wieder an, bei 9 Patienten blieb sie bis zum Ende der 20-tägigen Therapie konstant niedrig. Aufgegliedert in die 2 Gruppen stieg die Expectoratmenge bei 6 der 9 Patienten aus der OFL-Gruppe nach dem Wechsel auf CPF wieder an, den genauen Zeitpunkt des Anstie-

ges konnten mit dem 13. bzw. 15. Behandlungstag nur 2 Patienten nennen.

4 von 10 Patienten der CPF-Gruppe berichteten über einen erneuten Anstieg der Expektoratmenge nach dem Wechsel auf OFL, einen genauen Zeitpunkt der Zunahme konnte keiner der Patienten angeben.

5.7. Standardisierte Patienten-Befragung

Bei der standardisierten Befragung nach Abschluß der Behandlung gaben 14 Patienten an, Allgemeinbefinden und Leistungsfähigkeit hätten sich verbessert, 4 Patienten stellten keine Veränderung fest, eine Patientin fühlte sich durch Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt während der gesamten Behandlung beeinträchtigt. Die von den Patienten im Rahmen der standardisierten Befragung angegebenen Nebenwirkungen werden unter Punkt 5.8. abgehandelt.

5.8. Nebenwirkungen

In keinem Fall war ein Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich (Tab. 18).

NEBENWIRKUNG	UNTER EINNAHME VON	PATIENTEN
lockere hellere Stühle	Ciprofloxacin	12
Hautrötung mit Bläschen und Juckreiz	Ciprofloxacin Ofloxacin	2 1
Mykose im Genitalbereich	beiden Medikamenten	1
Übelkeit, Magenschmerzen Darmkrämpfe	beiden Medikamenten	1

Tab. 18: Unter der Einnahme von Ciprofloxacin und/oder Ofloxacin beobachtete Nebenwirkungen.

12 Patienten berichteten über hellere, lockere Stühle während der Einnahme von CPF, die spätestens am 2. Tag nach Abschluß der Behandlung bzw. nach Wechsel auf OFL verschwunden waren.

Bei einer Patientin trat eine Pilzinfektion des Genitalbereichs auf, die antimykotisch behandelt wurde. Die Symptome der Infektion traten etwa in der Mitte des Behandlungszeitraumes auf, einen genaueren Zeitpunkt konnte die Patientin nicht nennen. Sie litt weder an einem klinisch manifesten Diabetes noch nahm sie Ovulationshemmer.

Eine Patientin litt ab dem zweiten Behandlungstag unter Übelkeit, Magenschmerzen und Darmkrämpfen. Durch die Anwendung von 3 x 200 mg Cimetidin (Filmtabletten) pro Tag vom 3. bis zum 20. Behandlungstag konnten die Beschwerden auf ein erträgliches Maß reduziert, und die Therapie weitergeführt werden.

Drei Patientinnen berichteten über das Auftreten von Hautrötung, Juckreiz und kleiner, mit klarer Flüssigkeit gefüllter Bläschen nach intensiver Sonnenbestrahlung. Die Symptome zeigten sich nur auf den direkt von der Sonne bestrahlten Hautarealen, also nicht auf der von Badebekleidung bedeckten Haut und verschwanden nach ein bis drei Tagen ohne Behandlung, so daß wir uns nicht selbst vom Ausmaß der Symptome überzeugen konnten. Die Hauterscheinungen traten in zwei Fällen während der Behandlung mit CPF, bei einer Patientin während der Behandlung mit OFL auf.

Bei einem Patienten besserte sich die Pubertätsakne im Gesicht.

6. DISKUSSION

6.1. Kritik der Methode

6.1.1. Studiendesign

Um Unterschiede in klinischer Wirksamkeit, pharmakokinetischem Verhalten sowie Art und Qualität von Nebenwirkungen der beiden Gyrasehemmer zu finden, wurde die Studie in Form einer Kreuzstudie angelegt (Abb.2). Üblicherweise sieht dieses Design eine Wash-out-Phase zwischen den zwei Behandlungszyklen vor. In unserer Studie war jedoch der klinische Zustand der Patienten so schlecht, daß diese Vorgehen aus ethischen Gründen nicht verantwortbar gewesen wäre.

Eine Aussage über eine Änderung der klinischen Parameter sollte nicht nur zwischen Beginn und nach Abschluß der 20-tägigen Behandlung getroffen werden, sondern es wurde auch versucht, Änderungen der Entzündungsparameter zwischen 1. und 4. bzw. 4. und 14. Behandlungstag, getrennt nach OFL- und CPF-Gruppe zu ermitteln, um Unterschiede im Zeitraum bis zum Einsetzen der klinischen Wirksamkeit zu erfassen. Ebenso wurden die Ergebnisse zwischen 14. und 20. Behandlungstag getrennt nach Gruppen ausgewertet, um ein eventuelles Wiederaansteigen der Entzündungsparameter, und damit den Verdacht auf schnelle Resistenzentwicklung oder Superinfektion zu belegen. In wenigen Fällen war eine statistische Auswertung aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht möglich.

Das Studiendesign sah eine Ermittlung der klinischen Parameter am Tag vor Behandlungsbeginn und nach Behandlungsabschluß vor. Dies war nicht in allen Fällen möglich, da wir uns in der Zeitplanung auch auf die Belange der Patienten einstellen mußten. Dadurch wurden die Untersuchungen bei 6 Patienten teilweise bis zu 9 Tage vor, bei 4 Patienten bis zu 7 Tage nach der Behandlung durchgeführt.

6.1.2. Nicht auswertbare Daten

Bei zwei Patientinnen mußte auf die Auswertung einiger untersuchter Parameter verzichtet werden: Einer Patientin war es nicht möglich, zur Untersuchung vor Behandlungsbeginn zu erscheinen; sie erhielt die Medikamente durch den Hausarzt und kam erstmals zur Untersuchung D2 in die Klinik. Bei einer Patientin, bei der bereits vor Behandlungsbeginn Staph. aureus im Expektorat nachweisbar war, kam es während der Behandlung zu einer Staphylokokken-Exazerbation mit starker Leu-

kozytose , Zunahme der Zahl der Stabkernigen Granulozyten auf 26 % und stark erhöhter BSG. Die Entzündungsparameter dieser Patientin wurden statistisch nicht ausgewertet.

Eine Patientin wurde nachträglich aus der Studie genommen. Es wurden keine Daten von ihr ausgewertet, da sie trotz mehrmaliger Aufforderung nicht zur Untersuchung nach Behandlungsabschluß erschien und die Gyrasehemmer zudem völlig unregelmäßig eingenommen hatte.

6.1.3. Expektoratgewinnung

Eine mögliche Fehlerquelle bei den Ergebnisse der Expektoratspiegelbestimmung entstand durch die Methode der Expektorat-Gewinnung: Da den Patienten eine Trachealabsaugung nicht zuzumuten war, wurde das Expektorat durch Aufhusten gewonnen. Es kann also aus verschiedenen Lungenbezirken kommen und zusätzlich durch Speichel verdünnt sein. Eine Vermischung mit Speichel ist bei CF-Patienten allerdings unwahrscheinlich, da das Expektorat meist als kompakter Klumpen aufgehustet und ausgespuckt werden kann.

6.1.4. Lungenfunktionsprüfung

Die Lungenfunktionsprüfung ist sehr stark durch die Mitarbeit des Patienten beeinflusbar und bei CF-Patienten durch das Auftreten eines starken Hustenreizes bei forcierter Expiration zusätzlich erschwert. Durch gute Mitarbeit der Patienten bei dieser Prüfung und das Mitteln jedes Wertes aus drei bis sechs Einzelwerten können die Ergebnisse aber als zuverlässig betrachtet werden.

6.1.5. Zuordnung der Nebenwirkungen

In 17 Fällen traten Nebenwirkungen auf, die mit großer Wahrscheinlichkeit durch OFL bzw. CPF verursacht waren. Nur in 2 dieser 17 Fälle waren die Nebenwirkungen nicht eindeutig einem der beiden Arzneimittel zuzuordnen, da sie während des gesamten Behandlungszeitraumes aufgetreten waren. In diesen Fällen wurde die Nebenwirkung beiden Medikamenten zugeschrieben.

6.2. Diskussion der pharmakokinetischen Ergebnisse

6.2.1. Arzneimittelkonzentrationen im Serum

Durch die Bestimmung der Serumkonzentrationen am jeweils 4. Behandlungstag ist sichergestellt, daß keine wirksamen Konzentrationen vorher gegebener Antibiotika miterfaßt wurden, da die Halbwertszeiten der in Frage kommenden Substanzen unter 8 Stunden liegen.

Bei Serumeliminations-Halbwertszeiten von 3 bis 5 Stunden für CPF (46, 50), bzw. 6 bis 7 Stunden für OFL (47, 51), konnten wir davon ausgehen, daß bei Messung der Serumkonzentrationen am jeweils 4. Behandlungstag, also nach 6 Einzeldosen, der Gleichgewichtszustand erreicht war.

Die mittlere Serumkonzentration von OFL war trotz niedrigerer Dosierung (2 x 400 mg/d) während fast des gesamten Meßzeitraumes höher als die von CPF (2 x 500 mg/d) (Abb. 2, Tab. 5). Die maximale Serumkonzentration von OFL (6,77 µg/ml) überstieg die von CPF (4,02 µg/ml) um etwa 70 %.

Unsere Ergebnisse bestätigen die in der Literatur angegebenen, unterschiedlichen Resorptionsquoten, nämlich nahezu vollständige Resorption für OFL und 71 bis 74 % für CPF (46, 48). Auch die in der Literatur angegebene Urin-Recovery nach 24 Stunden von 76 % für OFL und 45 % für CPF entspricht der beobachteten Resorption und der divergierenden Metabolisierung der beiden Wirkstoffe (47, 51, 76). Die geringere enterale Resorption von CPF und die Ausscheidung von ca. 40 % wirksamer Substanz mit den Faezes würde auch das Auftreten von hellen, lockeren Stühlen bei fast 70 % der mit CPF behandelten Patienten erklären, weil man davon ausgehen kann, daß die bakterielle Darmflora von dem im Dickdarm verbleibenden CPF beeinflusst wird (64).

Bis auf das Auftreten eines 2. Gipfels stimmten der Verlauf der Serumkonzentrationskurven und die maximale Serumkonzentrationen von OFL bzw. CPF mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien überein, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen von CF-Patienten und nicht an CF erkrankten Patienten fanden (46-48, 58, 76-79). Die Pharmakokinetik von OFL und CPF scheint bei CF-Patienten im Gegensatz zu Gesunden also nicht verändert zu sein. Dies wäre ein großer Vorteil gegenüber anderen Antibiotika, wie Cephalosporinen, Aminoglycosiden und Penicillinen, deren Anwendung durch teilweise stark veränderte Pharmakokinetik bei CF-Patienten erschwert wird (12).

Das 2. Konzentrationsmaximum war in der Mittelwertekurve und 13 von 19 Einzelkurven von OFL, bzw. 10 von 19 Einzelkurven von CPF zu sehen. Es wurde versucht, eine Erklärung für das Auftreten dieses 2. Gipfels zu finden: Ein Zusammenhang mit Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme oder Krankengymnastik konnte nicht nachgewiesen werden. Für die von den Patienten eingenommene Begleitmedikation zur Grundtherapie der CF sind keine Wechselwirkungen mit Gyrasehemmern bekannt (48, 53-55, 57-59, 61-63).

Das 2. Maximum trat in den Einzelkurven nicht einheitlich zum selben Zeitpunkt, sondern für OFL zwischen 2. und 10., für CPF zwischen 3. und 10. Stunde nach Applikation der Mittel auf. Der Zeitraum zwischen 1. und 2. Maximum ist mit 1 bis 7 Stunden bei beiden Medikamenten ebenfalls sehr unterschiedlich. Dadurch erscheint ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des 2. Gipfels mit einem einzigen Einflußfaktor unwahrscheinlich. Das 2. Maximum zeigte sich in 8 Einzelkurven von OFL etwa 6 Stunden nach Applikation, was eine leichte Häufung bedeutet. Dieser Meßzeitraum lag etwa zwischen 15 und 16 Uhr des Untersuchungstages. Auch zu diesem Zeitpunkt fanden wir keinen einheitlichen Zusammenhang mit den o.g. möglichen Einflußfaktoren.

Interessanterweise wurde ein solcher 2. Gipfel außer in unserer Studie auch von Shah beobachtet (80). Bei 9 seiner Patienten trat, etwa 80 Minuten nach einer 3-minütigen Kurzinfusion von 100 mg CPF ein 2. Maximum auf. Der Abstand zum 1. Maximum betrug etwa 70 Minuten. Shah vermutet den Zusammenhang mit einem enterohepatischen Kreislauf.

Eine mögliche Erhöhung der Serumkonzentrationen durch einen enterohepatischen Kreislauf oder "first-pass-effect" bietet unserer Meinung nach keine plausible Erklärung, da er für OFL gar nicht und für CPF nur im klinisch nicht relevanten Ausmaß von 5 % gefunden wurde (46, 64, 81). Zudem sind enterohepatischer Kreislauf oder "first-pass-effect" nur für Änderungen der Serumkonzentration in den ersten 2 bis 3 Stunden nach Applikation eines Medikamentes verantwortlich zu machen. Bei unseren Patienten traten die 2. Maxima jedoch erst später auf.

Die Zeit zwischen Medikamenteneinnahme und Erreichen der maximalen Serumkonzentration wird in der Literatur für OFL mit etwa einer Stun-

de, für CPF mit 1 bis 1,5 Stunden angegeben (50). Bei den Patienten unserer Studie wurden die maximalen Serumspiegel erst jeweils etwa 2 Stunden nach Applikation von OFL bzw. CPF erreicht. Die CF-Patienten nahmen die Medikamentendosis jeweils etwa 0.5 bis 2 Stunden nach dem Frühstück ein, während die in der Literatur angegebenen Werte an gesunden Probanden nach Einnahme im Nüchternzustand gemessen wurden. In mehreren Studien wurde belegt, daß eine Einnahme von Gyrasehemmern zusammen mit Nahrung oder bei bereits gefülltem Magen keinen signifikanten Einfluß auf Höhe der Serumkonzentrationen hat, die maximalen Serumkonzentrationen aber später als bei Einnahme im Nüchternzustand erscheinen (48, 61, 62). Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit der Grund für das um 0.5 bis 1 Stunde spätere Erreichen der maximalen Serumkonzentrationen bei den Patienten unserer Studie.

6.2.2. Arzneimittelkonzentrationen im Expektorat

Die mittleren Expektoratspiegel, 4 Stunden nach Applikation von OFL oder CPF (Tab. 6) lagen etwas höher, als die entsprechenden Serumkonzentrationen (Tab. 5), und damit über der jeweiligen MHK für P.a..

Betrachtet man die Einzelwerte, so wurde die MHK von CPF für P.a. nur von einem Patienten unterschritten, während alle anderen Patienten die MHK von OFL und CPF für P.a. überschritten.

Im Mittel betrug die Sputumkonzentration von OFL 133 %, die von CPF 113 % der entsprechenden Serumkonzentration. Im Einzelnen wurden für OFL Sputumkonzentrationen zwischen 43 und 309 %, für CPF zwischen 5 und 369 % gemessen. In vergleichbaren Studien wurden Sputumkonzentrationen von 0,33-8 µg/ml (15-400 % der Serumkonzentrationen) für OFL und von 0,24-2,7 µg/ml (10-62 % der Serumkonzentration) für CPF ermittelt (76, 82-86).

Wie auch unsere Ergebnisse belegen, zeichnen sich insgesamt in den o.g. Studien höhere Sputumspiegel und Serum-Sputum-Ratios für OFL gegenüber CPF ab. Dies könnte ebenfalls mit den unterschiedlichen Resorptionsquoten von OFL und CPF erklärt werden.

In zwei Studien wurde die Konzentration von OFL im Lungengewebe gemessen, wobei die Autoren zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Couraud und Mitarbeiter fanden nach oraler Gabe von 200 mg OFL in gesundem sowie atelektatischem Lungengewebe OFL-Konzentrationen,

welche die Serumspiegel um das 3.5 bis 4-fache überschritten (87). Adam et.al. erhielten 6-7 Stunden nach oraler Applikation von 500 mg OFL eine Gewebe-Serum-Ratio von 87 % (88). Beide Autoren befanden die Penetration von OFL ins Lungengewebe als gut und die Gewebekonzentrationen als deutlich über den MHKs der meisten Erreger akuter oder chronischer Lungeninfektionen. Die gute Penetration von OFL auch in atelektatisches Lungengewebe ist bei CF-Patienten von großem Vorteil. Auch CPF penetriert sehr gut ins Lungengewebe, in mehreren Studien wurde eine Gewebe-Serum-Ratio zwischen 195 und 1044 % nach oraler Gabe von 500 mg CPF ermittelt (84, 85).

6.2.3. Zusammenfassende Beurteilung der Pharmakokinetik

Zusammenfassend läßt sich aus den gewonnenen pharmakokinetischen Werten für OFL und CPF ableiten, daß unsere Dosierung sinnvoll eingestellt war. CPF und OFL wurden ausreichend resorbiert, so daß bei jedem Patienten während des gesamten Meßzeitraumes und auch noch 12 Stunden nach Applikation im Serum Werte erreicht wurden, die über der jeweiligen MHK für P.a. lagen. Eine Anwendung von 2 Einzeldosen mit 400 mg OFL, bzw. 500 mg CPF gewährleistet also ausreichend hohe Sputum- und Serumspiegel zur Therapie von P.a..

Dies eröffnet neue Aspekte für die Behandlung von P.a.- Infektionen der Lunge bei CF-Patienten. Es gab bisher kein Mittel, das bei oraler Anwendung genügend hohe Serum- und Sputumspiegel erreichte, um eine gute antimikrobielle Wirksamkeit gegen P.a. zu entfalten. In Form der beiden 4-Chinolone OFL und CPF scheinen diese pharmakokinetischen Voraussetzungen erfüllt zu sein, so daß erstmalig P.a.-Infektionen ohne den großen Aufwand intravenöser Therapie mit nur zwei oralen Gaben von OFL bzw. CPF pro Tag behandelt werden können.

6.3. Diskussion der klinischen Ergebnisse

6.3.1. Entzündungsparameter und Körpergewicht

Zur Kontrolle des Therapieerfolges wurden mehrere Parameter bestimmt, die sich normalerweise bei akuten oder chronischen Infektionen des Organismus verändern, so die Anzahl von Leukozyten und stabkernigen Granulozyten, die α^2 -Fraktion der Eiweiß-Elektrophorese und die BSG.

Des weiteren wurde das Körpergewicht gemessen, das gerade bei CF-Patienten mit dem Rückgang der chronischen pulmonalen Infektion zunimmt (70).

6.3.1.1. Leukozytenzahl

Die Anzahl der Leukozyten ging zwischen D1 und D4 in Einzel- und Gesamt-Gruppen deutlich zurück, in der CPF-Gruppe nicht signifikant (Tab. 8). Der stärkste Abfall zeigte sich zwischen D1 und D2, war aber nur für die Gesamtgruppe signifikant.

Interessanterweise kam es zwischen D2 und D3 bei den Patienten der CPF-Gruppe zu einem leichten, bei denen der OFL-Gruppe zu einem deutlichen Wiederanstieg der Leukozytenzahl. Da dieser Zeitraum den 4. bis 14. Behandlungstag umfaßt, ist eine Bewertung der Ergebnisse schwierig. Da die Leukozytenzahl bis zum 4. Behandlungstag ja sehr deutlich abgenommen hatte, ist es wahrscheinlich, daß es zu dem Wiederanstieg erst gegen Ende des Zeitraumes gekommen war. Auch war zwischen D3 und D4 in allen Gruppen nur noch ein geringfügiger Abfall der Leukozytenzahl zu beobachten. Obwohl der Wiederanstieg zwischen D2 und D3 nicht signifikant war, spricht er für ein Wiederaufflammen der Infektion nach zuvor deutlicher Besserung. Um durch eine Superinfektion mit primär gegen OFL und CPF resistenten Keimen ausgelöst zu sein, war die erneute Zunahme der Leukozytenzahl zu gering. Außerdem waren nach der Therapie keine neu aufgetretenen Erreger im Expektorat nachweisbar. Das Ansteigen der Leukozytenzahl wurde also wahrscheinlich durch erneut zunehmende Kolonienzahlen bereits vor Therapie nachweisbarer Erreger, also vornehmlich P.a., verursacht. Dies legt den Verdacht auf eine Resistenzentwicklung primär gegen OFL und CPF sensibler Keime nahe. Diese Vermutung wird verstärkt durch einen ähnlichen Verlauf anderer klinischer Parameter und soll unter Punkt 6.3.5. zusammenfassend diskutiert werden.

Trotz des erneuten Anstiegs gegen Ende der Therapie, hatte sich die Leukozytenzahl nach der 20-tägigen Behandlung deutlich vermindert. Dies spricht für einen Rückgang der pulmonalen P.a.-Infektion aufgrund unserer Behandlung mit OFL und CPF.

6.3.1.2. Anzahl der stabkernigen Granulozyten

Die Anzahl der stabkernigen Granulozyten war nach der 20-tägigen Be-

handlung in Gesamt- und Einzelgruppen signifikant gesunken (Tab. 9). Wie bei der Leukozytenzahl fand die größte Abnahme während der ersten 4 Behandlungstage, also zwischen D1 und D2 statt. Zwischen D2 und D3 kam es in der CPF-Gruppe zu einem leichten, in der OFL-Gruppe nochmals zu einem deutlichen Rückgang der stabkernigen Granulozyten. Interessanterweise beobachteten wir auch hier, im Vergleich zur Leukozytenzahl etwas später, nämlich zwischen D3 und D4 ein leichtes Wiederansteigen der Anzahl der Stabkernigen Granulozyten in Gesamt- wie Einzelgruppen. Dies verstärkt den bereits durch den Verlauf der Leukozytenzahl geschöpften Verdacht auf eine Resistenzentwicklung der P.a.-Stämme. Eine zusammenfassende Diskussion hierzu findet sich unter Punkt 6.3.5..

Insgesamt spricht die Abnahme der stabkernigen Granulozyten nach der 20-tägigen Chinolon-Therapie dafür, daß die Atemwegs-Infektion mit P.a. durch Anwendung von OFL und CPF deutlich gebessert wurde.

6.3.1.3. Eiweiß-Elektrophorese

Eine erhöhte α^2 -Fraktion der Eiweiß-Elektrophorese zeigt unter anderem auch akute oder chronische Infektionen des Organismus an. In unserer Studie hatte die α^2 -Fraktion nach der 20-tägigen Behandlung in Gesamt- und OFL-Gruppe signifikant, in der CPF-Gruppe nicht signifikant aber deutlich abgenommen (Tab. 10). Dies spricht für einen Rückgang der chronischen Atemwegs-Infektion und eine Wirksamkeit der beiden 4-Chinolone gegen P.a..

6.3.1.4. Blutkörperchensenkungs-Geschwindigkeit (BSG)

Während bei nicht an CF erkrankten Patienten eine beschleunigte BSG einen unspezifischen Hinweis auf akute oder chronische Entzündungen gibt, ist dies bei CF-Patienten nicht immer der Fall. Trotz schwerer Infektion der Atemwege und pathologischer Veränderung der anderen Entzündungsparameter kann die BSG bei diesen Patienten normal sein. Bei 11 der 18 auswertbaren Patienten war dies der Fall. Daher wurde nur die BSG der 7 Patienten ausgewertet, bei denen sie über 15 mm in der 1. Stunde beschleunigt war. Diese Werte wurden nur zwischen D1 und D4 sowie für die Gesamt-Gruppe ausgewertet, da für eine sinnvolle statistische Auswertung der Einzelgruppen und der übrigen Untersuchungszeiträume zu wenige Daten vorlagen.

Nach der 20-tägigen Chinolon-Therapie hatte die BSG bei den 7 Patienten um im Mittel 9,7 mm in der 1.Stunde nicht signifikant abgenommen (Tab. 7). Dies spricht zwar für einen Rückgang der pulmonalen Infektion, sollte aber angesichts der o.g. Fakten nicht überbewertet werden.

6.3.1.5. Körpergewicht

Bis auf einen Patienten, der 100 g abgenommen hatte war nach der Behandlung das Körpergewicht aller Patienten im Mittel um 1,77 kg hochsignifikant angestiegen (Tab. 7). Ein solcher Gewichtsanstieg wurde auch in anderen Studien an CF-Patienten nach effizienter antimikrobieller Chinolon-Therapie beobachtet (70). In Übereinstimmung mit der von 8 Patienten angegebenen Appetitsteigerung während der Therapie ist dies eine weitere Bestätigung einer erfolgreichen Bekämpfung der P.a.-Infektionen mit OFL und CPF.

6.3.2. Bakteriologische Expektoratuntersuchung

Eine Eliminierung von P.a. aus dem Respirationstrakt von CF-Patienten ist nur sehr selten und für kurze Zeit möglich, wenn die Lunge erst einmal mit mukoiden Stämmen besiedelt ist (5, 89). Daher war kaum zu erwarten, daß die P.a.-Kolonisation in den Atemwegen der Patienten unserer Studie durch eine Therapie mit OFL oder CPF eliminiert werden würde, auch wenn durch ausreichende Serum- und Sputumkonzentrationen die jeweilige MHK von P.a. ständig überschritten worden war.

Es erstaunte uns also nicht, nach der Therapie im Sputum aller Patienten P.a. zu finden. Nur bei 2 Patienten waren nach der Behandlung die mukoiden bzw. nicht-mukoiden Stämme eliminiert, bei einem weiteren Patienten waren zu den mukoiden auch nicht mukoide Stämme hinzugekommen.

Auch in anderen Studien konnte bei CF-Patienten P.a. durch eine Chinolon-Therapie nicht eliminiert werden (60, 70, 90).

Der bei 2 Patienten vor Therapie ebenfalls im Sputum vorhandene Staph. aureus persistierte, obwohl dessen MHK niedriger (OFL) bzw. in gleicher Höhe (CPF) wie die für P.a. liegt.

Staph. epidermidis kommt physiologischerweise auf Haut und Schleimhäuten, vor allem im Nasenrachenraum vor. Er gehört nicht zu den Kei-

men , die normalerweise Atemwegsinfektionen bei CF-Patienten verursachen. Obwohl Staph. epidermidis auch pathogene Bedeutung, besonders bei Problempatienten, besitzen kann (91), beunruhigte uns sein Auftreten im Sputum eines Patienten nicht. Wir gingen davon aus, daß die Sputumprobe durch Staph. epidermidis aus dem Nasenrachenraum des Patienten kontaminiert worden war. In der Sputumprobe nach Therapie war der Keim nicht mehr nachweisbar. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß der Erreger auch durch OFL bzw. CPF eliminiert worden sein könnte, denn die MHK von Staph. epidermidis liegt für CPF und OFL jeweils niedriger als die von P.a. (7).

In vielen Studien wurde beobachtet, daß es teilweise bereits nach kurzer Anwendung der Chinolone, in vivo und in vitro zum Auftreten resistenter Keime kommt, wobei P.a. besonders stark zur Resistenzbildung neigt (44, 60, 70, 79, 90, 92, 93). Durch die bakteriologische Expektoratuntersuchung konnten wir ein Auftreten eventuell resistenter P.a.-Stämme nicht nachweisen, da keine MHK-Bestimmung durchgeführt wurde. Mehrere klinische Ergebnisse wecken aber den Verdacht auf Resistenzentwicklung von P.a. im Laufe der 20-tägigen Chinolon-Therapie. Eine zusammenfassende Diskussion hierüber findet sich unter Punkt 6.3.5.

6.3.3. Lungenfunktionsparameter

Durch fortschreitende Destruktion des Lungengewebes mit zunehmendem Alter der CF-Patienten entstehen fibrotische und bronchiektatische Veränderungen des Lungenparenchyms (94). Eine Obstruktion der kleinen Bronchien entsteht einerseits durch das visköse Sekret, andererseits durch den von Bakterien produzierten Schleim.

In den meisten Fällen sind daher die Lungenfunktions-Parameter adoleszenter und erwachsener CF-Patienten verändert, wobei neben FVC und FEV₁ besonders die MEFV ein empfindliches Maß für den Grad der Schädigung darstellt (70, 94, 95). Man kann natürlich nicht erwarten, daß durch eine antimikrobielle Therapie das irreversibel geschädigte Lungengewebe wiederhergestellt wird, eine Verringerung der mit Schleim obstruierten Bezirke kann die Lungenfunktion aber deutlich verbessern (95). Hierbei sind nicht die absoluten Werte im Vergleich zu denen Gesunder, sondern eine Veränderung der Lungenfunktions-Parameter im Bezug auf den jeweiligen Patienten ausschlaggebend.

Bei den Patienten unserer Studie war die Lunge vornehmlich mit P.a. besiedelt, der für einen Großteil der Schleimproduktion verantwortlich ist. Man kann daher erwarten, daß es durch eine effiziente antimikrobielle Therapie gegen P.a. zu einer Verringerung der Sputummenge mit folgender Verbesserung der Lungenfunktion kommt.

6.3.3.1. Forcierte expiratorische Vitalkapazität (FVC)

Die FVC hatte zwischen D1 und D4 bzw. D1 und D2 in Gesamt- und CPF-Gruppe signifikant, in der OFL-Gruppe nicht signifikant zugenommen, blieb dann aber zwischen D2 und D3 fast unverändert (Tab. 13). Zwischen D3 und D4, also dem 14. und 20. Behandlungstag kam es in der OFL-Gruppe sogar zu einer signifikanten Wiederabnahme der FVC, während sie in Gesamt- und CPF-Gruppe fast unverändert blieb. Dies erscheint uns auffällig, denn zwischen D3 und D4 nahmen die Patienten der OFL-Gruppe bereits CPF ein und die Hälfte der Patienten dieser Gruppe hatte über ein erneutes Ansteigen der Sputummenge in diesem Zeitraum berichtet. Daß dieser Wiederanstieg durch eine Superinfektion mit ebenfalls schleimproduzierenden Keimen verursacht wurde, ist unwahrscheinlich, denn nach der Therapie waren im Expektorat keine neu hinzugekommenen Erreger nachweisbar. Es besteht also eher der Verdacht, daß sich der bereits vor Therapie in der Lunge nachgewiesene P.a. nach einer anfänglichen Reduktion wieder vermehrt und die gestiegene Sputummenge verursacht hat. Dies läßt am ehesten an eine Resistenzbildung von vor der Therapie auf OFL und CPF sensibler P.a.-Stämme denken.

6.3.3.2. Forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde (FEV 1)

Der Verlauf der FEV 1-Werte war sehr uneinheitlich (Tab. 14). Zwar zeigte sich bei Betrachtung der Gesamt-Gruppe zwischen D1 und D4 eine nicht signifikante Zunahme des FEV 1. Diese war aber nur durch die Patienten der OFL-Gruppe verursacht, während das FEV 1 in der CPF-Gruppe sogar deutlich abgenommen hatte. Eine Erklärung für dieses Ergebnis können wir nicht geben, die Werte der CPF-Gruppe stehen im Widerspruch zu den Resultaten der anderen Lungenfunktions-Parameter. Zwischen D1 und D2 hatte das FEV 1 in Gesamt-, OFL- und auch CPF-Gruppe noch deutlich, wenn auch nicht signifikant zugenommen, was den Angaben der Patienten über die Sputummenge entspricht. Zwischen D2

und D3 nahm das FEV 1 in der CPF-Gruppe geringfügig zu, in der OFL-Gruppe zeigte sich dagegen eine erhebliche und signifikante Abnahme um 3,9 Liter, die sich auch in der Gesamt-Gruppe widerspiegelt. Dies ist um so erstaunlicher, als zwischen D3 und D4 das FEV 1 gerade in der OFL-Gruppe wieder deutlich signifikant zunahm, während es in der CPF-Gruppe stark sank.

Diese uneinheitlichen Ergebnisse passen, bis auf das Ansteigen des FEV 1 zwischen D1 und D2, überhaupt nicht in das sonstige Bild der Lungenfunktions-Ergebnisse und Patientenangaben über die Sputummenge. Eine Erklärung dafür konnte nicht gefunden werden.

6.3.3.3. Peak Flow

Eine Zunahme des Peak Flows zwischen D1 und D4 wurde in allen Gruppen beobachtet, war aber nur in der CPF-Gruppe signifikant (Tab. 15). Im Behandlungsverlauf nahm der Peak Flow zwischen D1 und D2 in allen Gruppen zu, was mit den Patientenangaben über eine Abnahme der Sputummenge in diesem Zeitraum übereinstimmt. Zwischen D2 und D3 kam es in der CPF-Gruppe nochmals zu einem leichten Anstieg der Werte, in der OFL-Gruppe dagegen zu einer erheblichen, wenn auch nicht signifikanten Abnahme. Eine Erklärung hierfür ist schwer zu geben, da die Abnahme zwischen 4. und 14. Behandlungstag stattgefunden hat, man aber den genauen Zeitpunkt nicht feststellen kann. Da der Peak Flow zwischen 1. und 4. Behandlungstag gerade in der OFL-Gruppe stark zugenommen hatte, ist es wahrscheinlicher, dass die Abnahme des Peak Flows erst gegen Ende dieses Zeitraumes, eventuell auch schon während der Einnahme von CPF stattgefunden hatte. Dies würde, aus den unter Punkt 6.3.3.1. bereits diskutierten Gründen den Verdacht auf eine Resistenzentwicklung der P.a.-Stämme wecken. Eine zusammenfassende Diskussion zu dieser Vermutung findet sich unter Punkt 6.3.5..

6.3.3.4. Maximale willkürliche Ventilation pro Minute (MVV)

Zwischen D1 und D4 hatte die MVV in OFL- und Gesamt-Gruppe deutlich und signifikant, in der CPF-Gruppe nur wenig zugenommen (Tab. 16). Zwischen D1 und D2 kam es vor allem in der OFL-Gruppe zu einer beträchtlichen Zunahme der MVV um über 13 l/min, während sie in der CPF-Gruppe nur um etwa 2 l/min stieg. Diese Werte stimmen wiederum mit den Angaben der Patienten über den Verlauf der Sputummenge über

ein: Am Beginn der Behandlung hatten die meisten Patienten der OFL-Gruppe über eine plötzliche, die der CPF-Gruppe über eine eher allmähliche Abnahme der Expektoratmenge berichtet. Zwischen D2 und D3 veränderte sich die MVV in der CPF-Gruppe kaum, in der OFL-Gruppe nahm sie geringfügig zu. Zu einem leichten Anstieg kam es in beiden Gruppen nochmals zwischen D3 und D4. Eine Vergrößerung der MVV fand also vor allem während der ersten 4 Behandlungstage statt. Im Gegensatz zu den gegen Ende der Behandlung wieder abnehmenden Werte von FVC und Peak Flow fand sich angesichts des Verlaufs der MVV kein Verdacht auf eine Resistenzentwicklung der P.a.-Stämme.

6.3.3.5. Maximale expiratorische Flußgeschwindigkeit (MEFV)

Ein Vergleich der Ergebnisse der MEFV wurde nur zwischen D1 und D4 vorgenommen, da für eine sinnvolle statistische Auswertung von D2 und D3 zu wenig Daten vorlagen, um zuverlässige Aussagen machen zu können (Tab. 17).

Die MEF 25 %, 50 % bzw. 75 % stieg zwischen D1 und D4 in Gesamt- und Einzelgruppen jeweils an, signifikant war diese Zunahme nur für MEF 50% in der Gesamt-Gruppe. Die MEFV stellt ein besonders empfindliches Maß für den Grad der Obstruktion peripherer Atemwege dar (95). Die deutliche Verbesserung dieses Parameters beweist also, daß durch die antimikrobielle Therapie mit OFL und CPF eine Reduktion des obstruierenden Sekretes und damit der P.a.-Kolonisation gelungen ist.

6.3.3.6. Zusammenfassende Beurteilung der Lungenfunktions-Ergebnisse

Obwohl die Ergebnisse der Lungenfunktions-Prüfung im Einzelnen teilweise recht unterschiedlich ausfielen, zeigte sich insgesamt doch eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, die mit den Beobachtungen der Patienten über Veränderungen der Expektoratmenge übereinstimmte.

Eine signifikante Vergrößerung von FVC, MVV, Peak Flow und MEF 50 % fand sich in der Gesamt-Gruppe zwischen D1 und D4. FEV 1 und MEF 25 %, bzw. 75 % hatten in diesem Zeitraum ebenfalls, jedoch nicht signifikant zugenommen. Die 20-tägige Behandlung mit OFL und CPF hat also offensichtlich eine Verbesserung der Lungenfunktion durch Verminderung der die kleinen Bronchien obstruierenden Expektoratmenge her-

beigeführt. Das heißt also, OFL und CPF konnten die Sputummenge reduzieren.

Eine erneute Verschlechterung der bereits deutlich verbesserten Werte im Behandlungsverlauf von FVC und Peak Flow läßt, zusammen mit den Angaben der Patienten über Veränderungen der Sputummenge den Verdacht aufkommen, daß sich während der Therapie mit OFL und CPF resistente P.a.-Stämme entwickelt haben. Diese führten dann durch die Produktion mukösen Sekrets zu einer erneuten Obstruktion der kleinen Bronchien und damit zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion. Da auch bei einigen anderen klinischen Parametern Veränderungen aufgetreten sind, die den Verdacht auf eine Resistenzentwicklung unterstützen, wird dieses Problem noch einmal zusammenfassend unter Punkt 6.3.5. diskutiert.

In der Literatur findet sich nur eine Studie, in der zur Kontrolle der Therapie mit Chinolonen bei Atemwegsinfektionen von CF-Patienten die Lungenfunktion gemessen wurde:

Bender et. al. hatten 19 CF-Patienten über mindestens 3 Wochen mit 750 bzw. 1000 mg CPF behandelt (70). Bei 10 dieser Patienten wurde die Lungenfunktion vor und nach Therapie gemessen. Der Autor stellte eine signifikante Verbesserung von "airway resistance", MEF 25 bzw. 50 % und Peak Flow, sowie eine Vergrößerung des thorakalen Gasvolumens fest. FEV₁ und "Air-Trapping" hatten sich nicht für die ganze Gruppe signifikant verändert. Auch Bender führte die Verbesserung der Lungenfunktions-Parameter auf eine Verminderung des purulenten Sputums im Trachiobronchiallumen zurück.

6.3.4. Patientenbefragung

CF-Patienten sind von klein auf daran gewöhnt, ihren Gesundheitszustand genau zu beobachten und bereits geringe Veränderungen zu registrieren. Daher maßen wir den Ergebnissen der Patientenbefragung nach Abschluß der Behandlung große Aussagekraft bei.

Alle Patienten berichteten über einen Rückgang der Expektoratmenge und der Häufigkeit des Hustens, was für einen Rückgang der Quantität der Kolonisation mit mukoiden P.a.-Stämmen spricht. Eine Verbesserung von Allgemeinbefinden und Leistungsfähigkeit bemerkten drei Viertel der Patienten. Dies bestätigt den, durch die deutliche Verbesserung der Entzündungsparameter objektivierbaren Rückgang der chronischen

Entzündung , die sich ja gerade durch Müdigkeit, gestörtes Allgemeinbefinden und mangelnde körperliche Leistungsfähigkeit bemerkbar macht. Ein weiterer Hinweis für den Behandlungserfolg ist, daß ähnliche Verbesserungen der o.g. Parameter bei stationären Behandlungen der CF-Patienten mit intravenösen, gegen P.a. wirksamen Antibiotika auftreten.

7 von 9 Patienten der OFL-Gruppe, sowie 5 von 10 Patienten der CPF-Gruppe berichteten, daß die Sputummenge sich innerhalb weniger Stunden auffallend verringerte. Bei den meisten dieser Patienten war das zwischen 3. und 6. Behandlungstag der Fall. Auch bei effizienter parenteraler Therapie von P.a.-Infektionen wird ein solch plötzlicher Rückgang der Sputummenge häufig beobachtet. Man kann davon ausgehen, daß bereits wenige Dosen OFL bzw. CPF zu einer starken Reduktion der P.a.-Kolonisation und damit einem abruptem Absinken der Sputummenge führen können. OFL scheint einen solch schnellen Rückgang häufiger zu verursachen als CPF.

Ein interessantes Ergebnis ist auch der Bericht zweier Patienten aus der CPF-Gruppe: Die Sputummenge dieser Patienten hatte bereits während der Behandlung mit CPF allmählich und deutlich abgenommen, ging aber nach Wechsel auf OFL nochmals auffallend zurück, wobei als Zeitpunkt der 11. bzw. 12. Behandlungstag genannt wurden. Scheinbar war bei diesen beiden Patienten die antimikrobielle Wirksamkeit von OFL der von CPF überlegen, so daß die Keimmenge durch OFL nochmals reduziert werden konnte.

Normalerweise würde man erwarten, daß die durch effektive antimikrobielle Therapie reduzierte Keimmenge bis zum Ende der Therapie niedrig bleibt. Interessanterweise war dies bei über der Hälfte unserer Patienten nicht der Fall. Bei 6 von 9 Patienten der OFL-Gruppe und 4 von 10 Patienten der CPF-Gruppe stieg die Expektoratmenge im Laufe der Behandlung wieder deutlich an, und zwar erst nach dem Wechsel auf das jeweils 2. Medikament. Da eine Superinfektion mit neu hinzugekommenen Keimen unwahrscheinlich ist, scheinen für diese Beobachtung nur drei Ursachen in Frage zu kommen: Einerseits ist es möglich, daß die Patienten auf OFL und CPF jeweils unterschiedlich gut ansprachen, wie es bei den 2 o.g. Patienten, deren Sputummenge nach Wechsel auf OFL nochmals deutlich abnahm, wahrscheinlich der Fall war.

Andererseits besteht der Verdacht, daß bereits nach einer relativ kurzen Behandlungszeit P.a.-Stämme, die zu Beginn der Therapie noch empfindlich waren, im Laufe der Behandlung Resistenzen gegen OFL und CPF entwickelt hatten. Diese resistenten Stämme konnten sich dann, unbeeinflusst von der Chinolon-Therapie, vermehren und Schleim produzieren. Diese Vermutungen werden auch durch das Wiederansteigen einiger Entzündungsparameter und einer teilweisen Verschlechterung der bereits gebesserten Lungenfunktion gestützt. Des weiteren kommt ein Überwuchern von durch OFL oder CPF nicht erfaßten Stämmen in Betracht. Mit der bakteriologischen Expektoratuntersuchung nach Abschluß der Behandlung konnten allerdings keine neu aufgetretenen Keime nachgewiesen werden. Eine Diskussion des Verdachts auf Resistenzentwicklung von P.a. unter Berücksichtigung aller klinischen Ergebnisse findet sich unter Punkt 6.3.5..

6.3.5. Zusammenfassende Beurteilung des Verdachts auf Resistenzentwicklung

Mehrere klinische Parameter verschlechterten sich, nach anfänglicher Besserung, im Laufe der Therapie wieder, so die Anzahl von Leukozyten und stabkernigen Granulozyten, die FVC und der Peak Flow. Auch gaben über die Hälfte der Patienten ein Wiederansteigen der bereits erheblich reduzierten Sputummenge während des zweiten Teiles der Behandlung an.

Wie die klinischen Parameter belegen, war die Kolonisation von P.a. vor allem in den ersten Behandlungstagen deutlich reduziert worden. Eine erneute Verschlechterung dieser Parameter könnte durch mehrere Ursachen ausgelöst worden sein:

- a) Superinfektion der Atemwege mit neu hinzugekommenen Erregern.
- b) Unterschiedliche Wirksamkeit von OFL bzw. CPF bei verschiedenen Patienten.
- c) Resistenzentwicklung vorher gegen OFL und CPF sensibler P.a.-Stämme.

Eine Superinfektion mit neu aufgetretenen Erregern ist sehr unwahrscheinlich, da in der bakteriologischen Expektoratuntersuchung nach Therapie bei keinem Patienten ein Erregerwechsel stattgefunden hatte. Daß die antimikrobielle Wirksamkeit von OFL und CPF bei den CF-Patienten jeweils unterschiedlich stark ist, wäre möglich, zumal zwei

Patienten eine nochmalige Reduktion der Sputummenge nach Wechsel auf OFL angegeben hatten, OFL also scheinbar gegen P.a. stärker wirksam war. Es ist aber unwahrscheinlich, das dies bei allen Patienten der Fall war.

Am plausibelsten erscheint die Vermutung, daß vor Therapie gegen OFL und CPF sensible P.a.-Stämme während der Behandlung resistente Mutanten entwickelten, und diese für die Verschlechterung bereits gebesserter klinischer Parameter verantwortlich zu machen sind.

Zu einer möglichen Resistenzentwicklung primär sensibler Keime liegen in-vivo- und in-vitro-Studien vor. Die Untersucher stellten fest, daß viele Bakterien in der Lage sind, durch chromosomale Mutation den Chinolonen gegenüber resistent zu werden, wobei in vitro teilweise bereits eine Passage in subinhibitorischen Konzentrationen der Chinolone genügte (69, 71, 72). Bauernfeind und Mitarbeiter beobachteten in vitro eine Mutantenselektion bei P.a., die zu einer Erhöhung der MHK auf das 16-fache (OFL) bis 32-fache (CPF) des Ausgangswertes führte. Bei Simulation der Serumkonzentrationen in vitro waren Mutanten mit erhöhter MHK bereits wenige Stunden nach der ersten Dosis nachweisbar (93).

In vivo scheint P.a. ebenfalls schnell resistente Mutanten zu entwickeln. So berichtet Bender über teils leichte, teils deutliche MHK-Anstiege nach 3-wöchiger Behandlung von CF-Patienten mit CPF. Bei Langzeittherapie über 4 bis 7 Wochen zeigten sich ebenfalls MHK-Anstiege und eine abnehmende klinische Wirksamkeit (70). Auch Blumer beobachtete bei, bis zu 3-wöchiger CPF-Therapie von CF-Patienten MHK-Anstiege bis auf das 16-fache des Ausgangswertes. In einer langfristigen Nachkontrolle konnte er belegen, daß die resistenten Keime mehrere Monate nach Therapie wieder sensibel waren (60).

In vitro wie in vivo wurde auch bewiesen, daß die, gegen ein Chinolon resistenten Keime, auch für alle anderen Chinolone eine erhöhte MHK aufwiesen, also eine vollständige Kreuzresistenz zwischen allen Chinolonen besteht (44, 69, 93).

Außerdem scheint es, allerdings selten, zu Kreuzresistenzen der Chinolone mit Antibiotika anderer Gruppen zu kommen, wie es für Betalactam-Antibiotika, Doxycillin und Trimetoprim beschrieben wurde (44).

Inwieweit eine Gefährdung der klinischen Behandlungserfolge durch die Entwicklung resistenter Mutanten gegeben ist, muß in weiteren Studien

genauer untersucht wrden. Aufgrund des jetzigen Kenntnisstandes sollte eine Chinolon-Therapie nur bei strenger Indikationsstellung und nicht länger als 2 bis 3 Wochen durchgeführt, und frühestens nach 3 Monaten wiederholt werden.

6.3.6. Nebenwirkungen

Die während der Therapie beobachteten Nebenwirkungen sind aus folgenden Gründen mit großer Wahrscheinlichkeit durch OFL bzw. CPF verursacht worden:

Sie traten frühestens 24 Stunden nach Einnahme der ersten Chinolon-Dosis auf und verschwanden spätestens 24 Stunden nach Beendigung der Behandlung bzw. teilweise nach Wechsel des Medikamentes am 11. Behandlungstag. Keiner der Patienten nahm während der Chinolon-Therapie Medikamente ein, von denen Wechselwirkungen mit Gyrasehemmern bekannt sind (48, 57-59, 61-63), so daß eine Auslösung der Nebenwirkungen durch Arzneimittel-Interaktionen unwahrscheinlich ist.

Alle beobachteten Nebenwirkungen waren voll reversibel und so mild, daß nur in zwei Fällen eine medikamentöse Intervention angebracht war.

6.3.6.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

Eine Patientin fühlte sich durch Magenschmerzen, Übelkeit und Darmkrämpfe im Allgemeinbefinden stark beeinträchtigt. Durch regelmäßige Gabe von Cimetidin ab dem 2. Behandlungstag wurden die Beschwerden soweit gebessert, daß die Behandlung weitergeführt werden konnte.

Die von 12 Patienten beobachteten lockeren, helleren Stühle wurden mit hoher Wahrscheinlichkeit durch CPF ausgelöst. Wie schon unter Punkt 6.2.1. erwähnt, wird CPF nur bis zu 74 % aus dem Darm resorbiert und zu etwa 40 % mit den Faeces ausgeschieden. Eine Schädigung der physiologischen Darmflora des Dickdarmes durch das im Darm befindliche CPF ist also möglich (96, 97). Dies wäre auch die Erklärung dafür, daß unter OFL keine Veränderungen der Stuhlkonsistenz und -farbe auftraten, da OFL fast vollständig aus dem Darm resorbiert und nur zu 5 % über die Faeces ausgeschieden wird (48, 49).

In der Literatur wird die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen durch CPF mit 2 bis 4 % angegeben, wobei Diarrhoen in 0,5 bis 2 % der Fälle auftreten (67, 68). Für OFL findet sich in der Literatur nur die Gesamthäufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen mit 1.0 bis

3.1 % (65, 98-100). Gastrointestinale Nebenwirkungen unter CPF traten also bei unseren Patienten um ein Vielfaches häufiger auf, als in anderen Studien.

6.3.6.2. Exantheme

Die von drei Patientinnen beobachteten Symptome Hautrötung, Bläschenbildung und Juckreiz sind nach Sonnenbädern und nur auf den, dem UV-Licht exponierten Hautarealen aufgetreten. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelte es sich um eine phototoxische oder photoallergische Hautreaktion, wie sie auch durch bestimmte Stoffwechselstörungen, oder äußerliche sowie innerliche Anwendung bestimmter Pflanzen, Arzneien und verwandter Stoffe ausgelöst werden kann. Unter den Arzneimitteln sind als häufigste Auslöser Sulfonamide, Phenothiazine, Tetracycline und Antiseptika bekannt (101). Keine der drei Patientinnen hatte mit der Begleitmedikation eine als Auslöser bekannte Substanz eingenommen, so daß die erhöhte Photosensibilität mit hoher Wahrscheinlichkeit durch CPF bzw. OFL verursacht worden ist. Durch unsere Studie wurde in der Literatur erstmals auf die Möglichkeit einer Photosensibilisierung durch OFL und CPF aufmerksam gemacht.

In der aktuellen Literatur rangieren mittlerweile Hautreaktionen an 2. bis 3. Stelle der Gesamtnebenwirkungsrate von OFL bzw. CPF (65, 67, 68). Der prozentuale Anteil der Photosensibilität an diesen Hautreaktionen wird nicht angegeben. Das phototoxische Potential der Nalidixinsäure ist seit langem bekannt (44), auch für das neuere Chinolon Pefloxacin liegen entsprechende Berichte vor (68).

Für die Therapie von CF-Patienten ist das Wissen um eine mögliche Photosensibilisierung durch Gyrasehemmer sehr wichtig. Nicht an CF erkrankte Patienten werden im Falle einer Infektion, die der Behandlung mit Chinolonen bedarf, in den meisten Fällen stationär behandelt oder sie halten zu Hause Bettruhe ein, so daß sie sich kaum stärkerer Sonnenbestrahlung und damit der Gefahr einer photosensiblen Reaktion aussetzen.

CF-Patienten dagegen sind durch die chronischen Infektionen des Respirationstraktes in ihrem Allgemeinbefinden oft weniger beeinträchtigt als andere Patienten und behalten häufig auch während einer antimikrobiellen Therapie ihre normale Arbeits- und Freizeitgestaltung bei. Dadurch ist die Gefahr einer UV-Exposition mit eventuell folgen-

der Photosensibilisierung bei ihnen viel größer als bei bettlägerigen Patienten. Dies könnte auch der Grund dafür sein, daß in klinischen Studien mit nicht an CF erkrankten Patienten eine Photosensibilisierung nur äußerst selten beobachtet wurde.

Es ist unbedingt nötig, ambulant mit Chinolonen behandelte Patienten auf die Möglichkeit dieser Nebenwirkung aufmerksam zu machen, damit sie sich vor stärkerer UV-Bestrahlung schützen.

6.3.6.3. Vaginalmykose

Die bei einer Patientin aufgetretene Vaginalmykose konnte nicht eindeutig nur einem der beiden Mittel zugeordnet werden, da der genaue Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome nicht zu eruieren war.

Bekanntlich wird von den meisten Antibiotika neben den pathologischen Keimen auch die physiologische Keimflora von Haut und Schleimhäuten beeinflusst. Wird diese Keimflora als Teil der unspezifischen Infektabwehr stark vermindert, kann eine Besiedelung der Haut mit pathogenen Erregern stattfinden (96, 102).

Wahrscheinlich ist dies bei unserer Patientin in Form einer Superinfektion der Vaginalschleimhaut mit *Candida albicans* geschehen.

6.3.6.4. Sonstige Nebenwirkungen

Die Besserung der Pubertätsakne im Gesicht eines unserer Patienten kann man natürlich nicht sicher auf den Einfluß von OFL und CPF zurückführen, da der Verlauf dieser Hauterkrankung von mehreren Faktoren abhängt. Einer dieser Faktoren ist die Enzymproduktion durch *Cornebacterium acnes* in den betroffenen Talgdrüsen (103). Für diesen Erreger ist in der Literatur keine MHK angegeben, es wäre aber möglich, daß OFL und CPF eine antimikrobielle Wirkung auch gegen dieses grampositive Stäbchen besitzen und damit an der Besserung der Akne beteiligt waren.

Nebenwirkungen in Form von Veränderungen der Laborparameter, die für CPF mit einer Inzidenz von immerhin 4 % (65), für OFL nur in wenigen Fällen (67) angegeben werden, wurden bei keinem der Patienten unserer Studie beobachtet.

Auch zentralnervöse Symptome, über die neben gastrointestinalen Nebenwirkungen unter der Therapie mit OFL und CPF am häufigsten berichtet wird (65, 67, 68), traten bei keinem unserer Patienten auf.

6.3.6.5. Zusammenfassende Beurteilung der Nebenwirkungen

Die Inzidenz für das Auftreten hellerer, lockerer Stühle während der Behandlung mit CPF ist mit 63 % beträchtlich höher als in der Literatur angegeben. Aufgrund des milden, nicht behandlungsbedürftigen und voll reversiblen Verlaufes der Symptome kann bei einwandfreier Indikationsstellung trotzdem eine Behandlung mit CPF durchgeführt werden. Auch wegen der möglichen Photosensibilisierung durch die beiden Substanzen muß nicht auf eine Chinolon-Therapie verzichtet werden. Es ist aber unbedingt nötig, die Patienten auf diese Nebenwirkung hinzuweisen und ihnen Verhaltensregeln zum Vermeiden einer UV-Exposition zu erteilen.

Eine Anwendung von Gyrasehemmern ist bisher aufgrund der im Tierversuch aufgetretenen Knorpelschädigung bei im Wachstum befindlichen Patienten kontraindiziert (9, 44, 52). Bei CF-Patienten mit noch nicht abgeschlossenem Knochenwachstum kann jedoch aufgrund einer vitalen Indikation eine Chinolon-Therapie nötig werden. Da die Knorpelschäden bei Tieren vornehmlich nach längerer Anwendung und Gabe hoher Dosen der Gyrasehemmer beobachtet wurden, sollte eine Chinolon-Therapie so kurz wie möglich gehalten und die Dosierung von 1000 mg OFL bzw. CPF pro Tag nicht überschritten werden.

In neueren Studien sind, nach Langzeittherapie mit Chinolonen, Knorpelschäden auch bei erwachsenen Tieren aufgetreten (52). Daher sollte die Indikation auch bei erwachsenen Patienten sehr streng gestellt und die Behandlungsdauer unter 3 Wochen gehalten werden.

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt bei der Behandlung mit Gyrasehemmern ist die hohe Inzidenz der zwar reversiblen aber teilweise schweren zentralnervösen Nebenwirkungen (52, 65, 67, 68), die bei keinem unserer Patienten aufgetreten waren. Die Patienten müssen aber auf alle Fälle vor einer Behandlung mit Chinolonen über diese potentielle Nebenwirkung aufgeklärt werden, damit sie entsprechende Symptome erkennen und ihren Arzt informieren können.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Um Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Verträglichkeit der Gyrasehemmer Ciprofloxacin (CPF) und Ofloxacin (OFL) zu prüfen, haben wir folgende Untersuchung durchgeführt:

19 Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) und chronischer Besiedelung der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* (P.a.) wurden ambulant mit CPF und OFL behandelt. In Form eines Cross-over-designs wurde eine Patientengruppe 10 Tage mit OFL, im direkten Anschluß 10 Tage mit CPF behandelt, die andere Gruppe vice versa. Die Serum- und Expektoratkonzentrationen der Gyrasehemmer wurden ermittelt, Entzündungsparameter, Körpergewicht sowie Lungenfunktions-Parameter an 4 Untersuchungsterminen geprüft und eine standardisierte Patientenbefragung nach Abschluß der Behandlung durchgeführt.

Die Serumkonzentrationen beider Mittel überschritten während des 12-stündigen Meßzeitraumes die jeweilige MHK für P.a.. Die Zahl der Leukozyten und stabkernigen Granulozyten war nach der Behandlung signifikant abgefallen. Die α^2 -Fraktion der Eiweiß-Elektrophorese hatte signifikant abgenommen. 18 der 19 Patienten hatten nach Behandlungsende an Körpergewicht zugenommen. Mit Ausnahme des forcierten expiratorischen Volumens pro Sekunde (FEV₁) hatten sich alle Lungenfunktionsparameter nach der Therapie gebessert. Bei allen Patienten waren Hustenreiz und Expektoratmenge zurückgegangen. Etwa 3/4 der Patienten berichteten über eine Verbesserung von Leistungsfähigkeit und Allgemeinbefinden. An Nebenwirkungen traten gastrointestinale Symptome, eine Vaginalmykose und 3 Fälle von Photosensibilität auf. Sie zwangen in keinem Fall zum Behandlungsabbruch.

Die pharmakokinetischen Ergebnisse zeigen, daß sowohl unsere Dosierung als auch das Dosisintervall sinnvoll gewählt waren. Die klinischen Ergebnisse belegen einen Rückgang der chronischen Infektion mit Verbesserung der Lungenfunktion.

Die Anwendung von Gyrasehemmern ist aufgrund unserer Ergebnisse und in der neueren Literatur beschriebener Fakten nur unter Vorbehalt zu empfehlen:

- Unter Chinolontherapie treten schnell resistente Mutanten auf, wobei es zu einer Kreuzresistenz zwischen allen Chinolonen und teilweise zwischen Chinolonen und Antibiotika anderer chemischer Gruppen kommt.

- Es wurden mittlerweile ernstzunehmende zentralnervöse Nebenwirkungen während einer Chinolon-Therapie beschrieben, die allerdings bei den Patienten unserer Studie nicht beobachtet wurden..
- Im Tierversuch traten Knorpelschäden nicht, wie bisher vermutet nur bei im Wachstum befindlichen, sondern auch bei erwachsenen Tieren auf.

Chinolone sollten aufgrund des bisherigen Erkenntnisstandes nur bei strenger Indikationsstellung und nicht länger als 2 bis 3 Wochen gegeben werden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

Das Literaturverzeichnis ist nach dem Vancouver-Format geordnet. Die Abkürzungen der Zeitschriftentitel wurden nach "World Medical Periodicals" vorgenommen. Dort nicht verzeichnete Titel wurden ausgeschreiben.

1. Stephan U, Wiesemann HG. Mucoviscidose (Cystische Fibrose) in der Adoleszenz und beim Erwachsenen. *Prax Klin Pneumonol* 1982; 36.Jhrg., 11: 447-90.
2. Mangos JA. Forschung über cystische Fibrose - 1983. *Mschr Kinderheilk* 1985; 133: 6-12.
3. Winkler U, Wingender J, Jäger K-E. Infektionen der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* bei der Cystischen Fibrose. *Klin Wschr* 1985; 63: 490-8.
4. Rüdeberg A, Gaze H. Zystische Fibrose. In: *Pädiatrische Gastroenterologie* (Hrsg.: Braun O, Grüttner R, Lassrich MA), Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1984; 408-29.
5. Friend PA. Pulmonary Infection in cystic fibrosis. *J Infect* 86; 13: 55-72.
6. Stille W. Gyrase-Hemmer - eine neue Gruppe von antibakteriellen Chemotherapeutika. In: *Fortschr antimikr antineoplast Chemother*, Futuramed Verlag München 1984; 3-5: 481-4.
7. Bauernfeind A, Petermüller Ch. Vergleich der antibakteriellen Profile von Ciprofloxacin, Norfloxacin, Pefloxacin, Ofloxacin, Enoxacin, Pipemidsäure und Nalidixinsäure. In: *Fortschr antimikr antineoplast Chemother*, Futuramed Verlag München 1984; 3-5: 531-48.
8. Smith JT. Wirkmechanismus der Chinolone. *Infection* 1986; 14, Suppl.1: 3-15.
9. Roth HJ. Gyrasehemmerstoryfakten. *Dtsch Apoth Z* 1986; 126.Jhrg, 3: 75-8.
10. Harris CJ, Nadler HL. Incidence, Genetics, Heterozygote and Antenatal Detection of Cystic Fibrosis. In: *Textbook of Cystic Fibrosis* (Ed.: Lloyd-Still, JD), John Wright PSG-Inc.1983: 1-7.

11. Orenstein M, Boat TF, Stern RC, Tucker AS, Charnock EL, Matthews LRW, Doershuk CF. The effect of early diagnosis and treatment in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1977; 131: 973-5.
12. Sörgel F, Stephan U, Wieseemann HG, Lang E. Pharmakokinetik von Antibiotika bei Mukoviscidose. *Fortschr antimikr antineoplast Chemother*, Futuramed Verlag München 1985; 4-3: 657-62.
13. Dorin JR, Novak M, Hill RE, Brock DJH, Secher DS, van Heyningen V. A clue to the basic defect in cystic fibrosis from cloning the CF antigen gene. *Nature* 326, 9.April 1987: 614-17.
14. Warwick WJ. Prognosis for Survival with Cystic Fibrosis: The Effects of Early Diagnosis and Center Care. *Acta paediatr Scand* 1982; Suppl. 301: 27-31.
15. Kollberg H. Diagnosis and main clinical features of cystic fibrosis with special attention to screening procedures. *Acta paediatr Scand* 1982; Suppl. 301: 15-25.
16. Lloyd-Still JD (Ed.). Newborn Screening tests. In: *Textbook of Cystic Fibrosis*, John Wright PSG-Inc. 1983: 9-17.
17. Stephan U, Busch FW, Kollberg H, et. al. Cystic fibrosis detection by means of a test-strip. *Pediatrics* 1975; 55: 35-8.
18. Lloyd-Still JD (Ed.). Pulmonary Manifestations. In: *Textbook of Cystic Fibrosis*, John Wright PSG-Inc. 1983: 165-97.
19. Shwachman H, Kulczycki LL, Mueller HL, et. al. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1962; 30: 389-401.
20. Taylor B, Evans JNG, Hope GA. Upper respiratory tract in cystic fibrosis. Ear-nose-throat survey of 50 children. *Arch Dis Childh* 1974; 49: 133-6.
21. Taussig LM, Landau LI, Marks MI. Respiratory System. In: *Cystic Fibrosis* (Ed.: Taussig LM), Thieme-Stratton Inc. 1984: 115-74.

22. Batten JC, Matthew DJ. The Respiratory System. In: Cystic Fibrosis (Ed.: Hodson ME, Norman AP, Batten JC), Bailliere Tindall London 1983: 105-31.
23. Sturgess JM. Mucus secretion and clearance in the pathogenesis of cystic fibrosis. Monogra Pediatr 1981; 14: 60-74.
24. Shwachman H, Holsclaw DS. Pulmonary complications of cystic fibrosis. Minn Med 1969; 52: 1521-8.
25. Boat TF, Di Sant Agnese PA, Warwick WJ, et. al. Pneumothorax in cystic fibrosis. J Am Med Ass 1969; 209: 1498-504.
26. Stowe SM, Boat TF, Mendelsohn H, et. al. Open thoracotomy for pneumothorax in cystic fibrosis. Am Rev Resp Dis 1975; 111: 611-7.
27. Luck SR, Raffensperger JG, Sullivan HJ, et. al. Management of pneumothorax in children with chronic pulmonary disease. J thorac cardiovasc Surg 1977; 74: 834-9.
28. Rich RH, Warwick WJ, Leonard AS. Open thoracotomy and pleural abraison in the treatment of spontaneous pneumothorax in cystic fibrosis. J Pediat Surg 1978; 13: 237-42.
29. Raffensperger JG. Surgical Problems in Cystic Fibrosis. In: Textbook of Cystic Fibrosis (Ed.: Lloyd-Still JD), John Wright PSG-Inc. 1983: 371-82.
30. Davis PB. Cystic Fibrosis in Adults. In: Textbook of Cystic Fibrosis (Ed.: Lloyd-Still JD), John Wright PSG-Inc. 1983: 351-69.
31. Tomasi G. Neurological Complications in Cystic Fibrosis. In: Textbook of Cystic Fibrosis (Ed.: Lloyd-Still JD), John Wright PSG-Inc. 1983: 383-408.
32. Lanson D. Cystic fibrosis: assessing the effects of treatment. Arch Dis Childh 1972; 47: 1-4.

33. Hoiby N. Epidemiological investigations of the respiratory tract bacteriology in patients with cystic fibrosis. *Acta Path Microbiol Scand Sect B* 1974; 82: 541-50.
34. Wang EEL, Prober CG, Manson B, Corey M, Levison H. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *New Engl J Med* 1984; 311:1653-8.
35. Myers MG, Koontz FP, Weinberger M. Lower Respiratory Infections in Patients with Cystic Fibrosis. In: *Textbook of Cystic Fibrosis* (Ed.: Lloyd-Still JD), John Wright PSG- Inc. 1983: 91-108.
36. Riggs TW, Wessel HU. Cor Pulmonale in Cystic Fibrosis. In: *Textbook of Cystic Fibrosis* (Ed.: Lloyd-Still JD), John Wright PSG- Inc. 1983: 217-26.
37. Lloyd-Still JD (Ed.). Pathology. In: *Textbook of Cystic Fibrosis*, John Wright PSG-Inc. 1983; 19-31.
38. Lebenthal E, Baswell D. The Pancreas in Cystic Fibrosis. In: *Textbook of Cystic Fibrosis* (Ed.: Lloyd-Still JD), John Wright PSG-Inc. 1983: 293-311.
39. Lloyd-Still JD (Ed.), Growth. Nutrition and Gastrointestinal Problems. In: *Textbook of Cystic Fibrosis*, John Wright PSG-Inc. 1983: 227-61.
40. Batten J. Clinical management of the adolescent and adult patients. In: *Perspectives in Cystic Fibrosis*, Toronto 1980: 183-9.
41. McPartin J, Dickson J, Swair V. Meconium ileus, immediate and long time survival. *Arch Dis Childh* 1972; 47: 207-10.
42. Lloyd-Still JD (Ed.). The Liver in Cystic Fibrosis. In: *Textbook of Cystic Fibrosis*, John Wright PSG-Inc. 1983: 313-28.

43. Hoiby N, Friis B, Jensen K, Koch C, Stovring S, Szaff M. Anti-microbial Chemotherapy in Cystic Fibrosis Patients. *Acta paediatr Scand* 1982; Suppl. 301: 75-100.
44. Janknegt R. Fluorinated quinolones. A review of their mode of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Pharmaceutisch Weekblad Scient Edit* 1986, Vol.8:1-21.
45. Liekfeld H, Morck H, Schneider L, Thesen R. Ciprofloxacin-Gyrase-Hemmer. *Pharmaz Z* 1987; 152.Jhrg, 18: 1096-9.
46. Beermann D, Dalhoff A, Wingender W, Kuhlmann J. Pharmakokinetik von Ciprofloxacin. In: Ciprofloxacin Produkt Monographie, Bayer 1986: 42-9.
47. Dagrosa E, Seeger K, Malerczyk V, Lameire N. Pharmakokinetik von Ofloxacin (HOE 280). *Fortschr antimikr antineoplast Chemo-ther*, Futuramed Verlag München 1984; 3-5: 665-71.
48. Dagrosa EE, Verho M, Malerczyk V. Pharmakokinetik von Ofloxacin. *Fortschr antimikr antineoplast Chemoth*, Futuramed Verlag München 1986; 5-5: 819-27.
49. Ichihara N, Tachizawa H, Tsumura M, Une T, Sato K. Phase I Study on DL-8280. *Chemotherapy* 1984; 32, Suppl.1: 118-49.
50. Fricke U, Klaus W (Hrsg.). Ausblick auf neue Arzneimittel 1987. In: *Neue Arzneimittel 1986/87: Fortschritte der Arzneimitteltherapie?*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1987: 149-59.
51. Verho M, Dagrosa EE, Malerczyk V. Klinische Pharmakologie von Ofloxacin: Ein neues Chemotherapeutikum aus der Reihe der Gyrasehemmer. *Infection* 1986; 14, Suppl.1: 47-53.

52. Adam D, Christ W. Antibiotika und Chemotherapeutika, Antiinfektiöse Therapie. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie (Hrsg.: Forth W, Henschler D, Rummel WJ), 5.Aufl., Wissenschaftsverlag Mannheim, Wien, Zürich 1987: 580-715.
53. Wingender W, Beermann D, Förster D, Graefe KH, Kuhlmann J. Interactions of Ciprofloxacin with food intake and drugs. In: 1st International Ciprofloxacin Workshop, Proceedings, (Ed.: Neu HC, Weuta H), Excerpta Medica Amsterdam 1986: 136-40.
54. Ratcliffe NT, Smith JT. Effects of magnesium on the activity of 4-quinoline antibacterial agents. J Pharmacol 1983; 35: 61.
55. Höffken G, Borner K, Glatzel PD, et al. Reduced enteral absorption of Ciprofloxacin in the presence of antacids. Europ J clin Microbiol 1985; 4: 345.
56. Adam D, Persönliche Mitteilung.
57. Khan F, Raoof S. Ciprofloxacin in the treatment of respiratory tract infections. In: 1st International Ciprofloxacin Workshop, Proceedings, (Ed.: Neu HC, Weuta H), Excerpta Medica Amsterdam 1986: 252-6.
58. Fourtillan JB, Granier J, Saint-Salvi B, Salmon J, Surjus A, Tremblay D, Vincent Du Laurier M, Beck S. Pharmacokinetics of Ofloxacin and Theophylline alone and in combination. Infection 1986; 14, Suppl.1: 67-9.
59. Staib AH, Stille W. Gyrase-Hemmer können die Coffein-Elimination verzögern. Dtsch Med Wschr 1986; 111: 1500.
60. Blumer JL. Efficacy and safety of Ciprofloxacin in cystic fibrosis. In: 1st International Ciprofloxacin Workshop, Proceedings, (Ed.: Neu HC, Weuta H), Excerpta Medica Amsterdam 1986: 279-83.

61. Bergan T, Thorsteinsson SB. Pharmacokinetics and bioavailability of Ciprofloxacin. In: 1st International Ciprofloxacin Workshop, Proceedings, (Ed.: Neu HC, Weuta, H), Excerpta Medica Amsterdam 1986: 111-21.
62. Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, et. al. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of Ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1985: 350-2.
63. Wingender W, Förster D, Beermann D, et. al. Effect of the gastric emptying time on rate and extent of the systemic availability of Ciprofloxacin (BAY O 9867). 14th International Congress on Chemotherapy, Kyoto 1985: P-37-91. Abstract.
64. Hooper DC, Wolfson, JS. Minireview, The Fluoroquinolones: Pharmacology, Clinical Uses and Toxicities in Humans. Antimicrob Agents Chemother 1985, Vol. 28, 5: 716-21.
65. Kloss G, Krauss H. Zusammenfassung der klinischen Prüfung mit OFL. Fortschr antimikr antineoplast Chemother, Futuramed Verlag München 1986; 5-5: 877-85.
66. Hori S, et.al. Chinolone und GABA-Rezeptoren. Arzneimitteltherapie 1987; Vol.5, 2: 60.
67. Schacht P, Deck K, Arcieri G. Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciprofloxacin. Ciprofloxacin Produkt Monographie, Bayer 1986: 58-67.
68. Ball AP. Overview of Clinical Experience with Ciprofloxacin, In: Current Topics in Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Microbiology-Pharmacokinetics-Clinical Experience (Ed.: Neu HC, Reeves DS), Vol.1. Vieweg Braunschweig 1986: 85-90.
69. Courvalin P. Probleme der Resistenzentwicklung gegen Antibiotika. Ciprofloxacin Produkt Monographie, Bayer 1986: 8-12.

70. Bender SW, Posselt HG, Wönne R, Stöver B, Strehl R, Shah PM, Bauernfeind A. Ciprofloxacin treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas bronchopneumonia*. In: 1st International Ciprofloxacin Workshop, Proceedings (Edit.: Neu HC, Weuta H), Excerpta Medica Amsterdam 1986: 272-8.
71. Weißer J, Wiedemann J. Hemmung der Gyrase durch 4-Chinolone: Wirkung auf die Struktur der DNA. *Infection* 1986; 14, Suppl.3: 183-9.
72. Sanders CC, Sanders W. Development of resistance to ciprofloxacin. In: 1st International Ciprofloxacin Workshop, Proceedings, (Ed.: Neu HC, Weuta H), Excerpta Medica Amsterdam 1986: 17-9.
73. Sachs L (Hrsg.). Die Student-Verteilung. In: Statistische Anwendungsmethoden, 6. Aufl., Springer Verlag 1984: 109-11.
74. Sachs L (Hrsg.). Das arithmetische Mittel und die Standardabweichung. In: Statistische Anwendungsmethoden, 6. Aufl., Springer Verlag 1984: 57.
75. Sachs L (Hrsg.). Standardfehler des Mittelwertes und des Medians. Statistische Anwendungsmethoden, 6. Aufl., Springer Verlag 1984: 76-78.
76. Shah PM, Strehl R, Posselt H-G, Bender SW. Ciprofloxacin bei Mukoviszidose-zystische Fibrose (CF), eine pharmakokinetische Untersuchung. In: Fortschr antimikr antineoplast Chemother, Futuramed Verlag München 1984; 3-5: 685-90.
77. Hoogkamp-Korstanje JAA, Klein S. Efficacy of ciprofloxacin in ambulatory patients with respiratory tract infections. In: 1st International Ciprofloxacin Workshop, Proceedings (Ed.: Neu HC, Weuta H), Excerpta Medica Amsterdam 1986: 257-9.

78. Stutman HR, Shalit I, Marks MI, Greenwood R, Chartrand SA, Hillman BC. Pharmacokinetics of Two Dosage Regimens of Ciprofloxacin during a Two-Week Therapeutical Trial in Patients with Cystic Fibrosis. *Amer J Med* 1987; 82, Suppl. 4 A: 142-5.
79. Lebel M, Bergeron MG, Vallee F, Fiset C, Chasse G, Bigonnesse P, Rivard G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ciprofloxacin in Cystic Fibrosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986, Vol.30, 2: 260-6.
80. Shah PM. Zuschrift an den Herausgeber: Enterohepatischer Kreislauf von Ciprofloxacin ?. *Z antimikrob Antineoplast Chemother* 1985; 3: 85-6.
81. Beermann D, Scholl H, Wingender W, Förster D, Beubler E, Kukovetz WR. Metabolism of ciprofloxacin in man. In: 1st International Ciprofloxacin Workshop, Proceedings (Ed.: Neu HC, Weuta H) *Excerpta Medica* Amsterdam 1986: 141-6.
82. Bergogne-Berezin E, Berthelot G, Even P, Stern M, Reynaud P. Penetration of Ciprofloxacin into Bronchial Secretions. In: *Current Topics in Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Microbiology-Pharmacokinetics-Clinical Experience* (Ed.: Neu HC, Reeves DS), Vol.1. Vieweg Braunschweig 1986: 59-62.
83. Davies BI, Maesen FPV, Baur C. Ciprofloxacin in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. In: *Current Topics in Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Microbiology-Pharmacokinetics-Clinical Experience* (Ed.: Neu HC, Reeves DS), Vol.1. Vieweg Braunschweig 1986: 97-102.
84. Schlenkhoff D, Knopf J, Dalhoff A. Penetration of ciprofloxacin into human lung tissue. In: 1st International Ciprofloxacin Workshop, Proceedings (Ed.: Neu HC, Weuta H) *Excerpta Medica* Amsterdam 1986: 157-9.

85. Bergogne-Berezin E. Penetration of ciprofloxacin into tissue: a review. In: 1st International Ciprofloxacin Workshop, Proceedings (Ed.: Neu HC, Weuta H) Excerpta Medica Amsterdam 1986: 183-8.
86. Bölcskei PL, Gerlach W, Gill E, Burkhardt F. Die Ofloxacin-konzentrationen in Serum, Bronchialsekret, Speichel und Pleuraempyem. Fortschr antimikr antineoplast Chemother, Futuramed Verlag München 1986; 5-5: 839-46.
87. Couraud L, Fourtillan JB, Saux MC, Bryskier A, Vincent Du Laurier M. Diffusion von Ofloxacin in menschliches Lungengewebe. Infection 1986; 14, Suppl. 1: 65-6.
88. Adam A, Präuer H. Konzentrationen von Ofloxacin im Lungengewebe. Fortschr antimikr antineoplast Chemother, Futuramed Verlag München 1986; 5-5: 829-30.
89. Shwachman H. Gastrointestinal Disease and Nutritional Inadequacies, Cystic Fibrosis. In: Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy, (Ed.: Lebenthal E), Raven Press New York 1981; Vol.2: 1027-35
90. Rubio T, Shapiro C. Ciprofloxacin in the treatment of Pseudomonas infection in cystic fibrosis patients. International Symposium on New Quinolones, Genf, Juli 1986: 232. Abstract.
91. Wiesemann E (Hrsg.). Spezielle Bakteriologie. In: Medizinische Mikrobiologie, 5. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1982: 110-88.
92. Bauernfeind A. Antibakterielle Aktivität von Fluorochinolonen gegenüber Glucose nicht fermentierenden Species. Fortschr antimikr antineoplast Chemother, Futuramed Verlag München 1986; 5-5: 791-4.

93. Bauernfeind A, Sauerwein D, Danninger J, Keding M. Reduktion der Empfindlichkeit von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber neuen 4-Chinolonen durch Mutation in vitro und in vivo. Fortschr antimikr antineoplast Chemother, Futuramed Verlag München 1984; 3-5: 521-9.
94. Wieseemann HG. Bedeutung der Lungenfunktionsuntersuchung in der klinischen Betreuung von Patienten mit Mucoviscidose. Monats-schr Kinderheilk 1985; 133: 726-9.
95. Taussig LM, Kattwinkel J, Friedewald WT, Di Sant-Agnese P. A new prognostic score and clinical evaluation for cystic fibrosis. Pediatrics 1971; 48: 64-72.
96. Bruns W. Antibiotika und Chemotherapeutika, Antiinfektiöse Therapie. In: Pharmakologie und Toxikologie (Hrsg.: Forth W, Henschler D, Rummel W), 4.Aufl., B.-I. Wissenschaftsverlag Mannheim, Wien, Zürich 1983: 524-618.
97. Scully BE, Jules K, Neu HC. The effect of Ciprofloxacin upon fecal flora and pharmacology in cystic fibrosis patients. 24. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington 1984: 850. Abstract.
98. Davies BI, Maesen FPV, Teengs JP, Baur C. Neue orale Chinolon-Verbindungen bei chronischer Bronchitis. Infection 1986; 14, Suppl.1: 73-8.
99. Shah PM, Knothe H. Atemwegsinfektionen-Klinische Ergebnisse mit Ofloxacin. Infection 1986; 14, Suppl.1: 79-81.
100. Blomer R, Bruch K, Zahlten RN. Zusammengefaßte Ergebnisse der klinischen Phase II- und III-Studien mit Ofloxacin (HOE 280) in Europa. Infection 1986; 14, Suppl.1: 102-10.
101. Steigleder GK (Hrsg.). Physikalisch bedingte Erytheme (Hitze, Kälte, Strahlen). In: Dermatologie und Venerologie, 3.Aufl., Thieme Stuttgart 1979; 36-48.

102. Steigleder GK (Hrsg.). Erkrankungen durch Pilze und verwandte Erreger (Dermatomykosen). In: Dermatologie und Venerologie, 3.Aufl., Thieme Stuttgart 1979: 253-80.
103. Steigleder GK (Hrsg.). Erkrankungen der Talgdrüsen und verwandte Erkrankungen. In: Dermatologie und Venerologie, 3.Aufl., Thieme Stuttgart 1979: 459-81.

DANKSAGUNG

Herrn Prof.Dr.med., Dr.med.habil.K.Harms danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof.Dr.med.W.Marget, danke ich für seine fachliche Beratung und Anleitung bei der Durchführung des pharmakokinetischen und bakteriologischen Teiles der Arbeit in seinem Labor.

Fr.Dr.med.R.-M.Bertele danke ich ,daß sie mir mit ihrem Rat zur Seite stand und mit Humor geholfen hat, manche schwierigen Momente zu überwinden.

Der Stationsärztin Fr.Dr.med.A.Späth bin ich für ihre Hilfe während des praktischen Teils meiner Arbeit sehr verbunden. Ich danke auch allen Schwestern der Station INTERN 5, daß sie die zusätzliche Arbeit durch die Patienten dieser Studie mit großer Geduld auf sich genommen haben.

Frl. Saborowski danke ich für ihre Arbeit bei der Bestimmung der Arzneimittelkonzentrationen im biologischen Material.

Den Herren Professoren Dr.Marget und Dr.Harms gilt außerdem mein Dank dafür, daß sie es mir ermöglichten, einen Teil der Ergebnisse meiner Doktorarbeit in den Zeitschriften "INFECTION" und "Fortschritte der Antimikrobiellen und Antineoplastischen Chemotherapie" zu veröffentlichen.

Prof.Dr.med. Fichtl vom Walter-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie München danke ich für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Schließlich möchte ich nicht vergessen allen Patienten zu danken, die sich mit großer Geduld und unter Aufwendung von viel Zeit für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

LEBENS LAUF

CLAUDIA KURZ

Kerschensteinerstr. 206

8034 GERMERING

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum	7.Juni 1961	
Geburtsort		Tübingen am Neckar
Eltern		Dr.med.Hermann Kurz, Professor für Pharmakologie und Toxikologie Dr.med.dent.Maja Kurz, Zahnärztin
Familienstand		ledig
Staatsangehörigkeit		deutsch

AUSBILDUNGSDATEN

Schulausbildung	1967-1970	Grundschule München-Moosach
	1970-1971	Grundschule Unterpfaffenhofen
	1971-1977	Max-Born-Gymnasium Germering
	1977-1980	Nymphenburger Gymnasium, München
Abitur	Juni 1980	
Studium	1980-1986	Humanmedizin an der Ludwig-Maxi- milians-Universität, München
		zusätzlich Studium der Sportmedizin an der Technischen Universität, München
Ärztliche Prüfung	Okt./Nov.86	
Approbation	8.Dez.86	
Promotion	1984-1987	

